

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik
Marburg/Lahn (Direktor Prof. Dr. D. Klaus)

**Der Einfluß von Äthylalkohol und Fructose auf Plasma-
lipide und Metabolite des Fettstoffwechsels bei ge-
sunden fastenden Versuchspersonen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität
Marburg/Lahn

vorgelegt von

Michael Tesdorpf
aus Waldheim/Sachsen

Marburg/L 1973

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik
Marburg/Lahn (Direktor Prof. Dr. D. Klaus)

**Der Einfluß von Äthylalkohol und Fructose auf Plasma-
lipide und Metabolite des Fettstoffwechsels bei ge-
sunden fastenden Versuchspersonen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität
Marburg/Lahn

vorgelegt von

Michael Tesdorpf

aus Waldheim/Sachsen

Marburg/L 1973



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg/Lahn am 12.3.1973

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

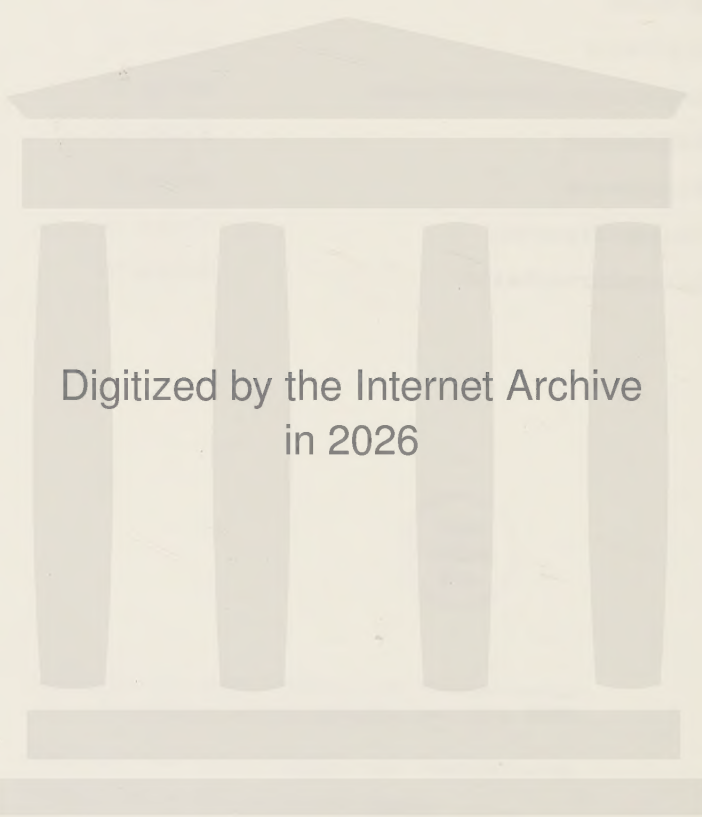
Dekan: Prof. Dr. Heinrich Oepen

Referent: Prof. Dr. Hans Kaffarnik

Correferent: Prof. Dr. D. Klaus

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung und Fragestellung	Seite 1
II	Methode	Seite 2
III	Statistik	Seite 20
IV	Graphische Darstellungen	Seite 21
V	Ergebnisse	Seite 32
VI	Diskussion	Seite 41
VII	Zusammenfassung	Seite 50
VIII	Literaturnachweis	Seite 52



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die den Fettstoffwechsel beeinflussende Wirkung des Alkohols ist von mehreren Arbeitsgruppen untersucht worden. Diese Versuchsreihen haben sich - soweit sie am Menschen durchgeführt wurden - in erster Linie mit der reinen Äthylalkoholwirkung auf die Serumlipide, beziehungsweise unter zusätzlicher isocalorischer Ernährung (ausgewogene Kohlenhydrat-, Fett-, Eiweißreiche Nahrung) mit deren Beeinflussung der Blutfette auseinandergesetzt.

In der Literatur wird verschiedentlich Fructose als ein - unter entsprechenden quantitativen Voraussetzungen - für den Fettstoffwechsel und die Alkoholwirkung bedeutender Faktor genannt.

In diesem Zusammenhang scheint es interessant zu sein, an gesunden Versuchspersonen Testreihen durchzuführen, die die Wirkung der Fructose auf die Stoffwechselbeziehung Fett --- Alkohol qualitativ und quantitativ nachweisen. Je nach Versuchsanordnung werden oral Alkoholdosen (hier als fructosearmer Wein mit und ohne Fructose) verabreicht, die an der oberen Grenze tagtäglich trinkbarer Mengen liegen. Im Einzelnen werden jeweils im Plasma die Konzentrationen an freien Fettsäuren, Triglyceriden, Freiem Glycerin, Phosphatiden und Cholesterin und die Alkoholkonzentration ermittelt.

Anschließend soll versucht werden, eine die Meßergebnisse erklärende Korrelation innerhalb des Komplexes Alkohol -- Fett -- Fructose - Stoffwechsel zu finden.

II METHODIK

A PLASMAGEWINNUNG

1. Versuchsbedingungen

Alle Probanden wurden dazu angehalten, innerhalb der dem Versuch vorangehenden 24 Stunden keinen Alkohol und am Vorabend des Versuches eine leichte, fettarme Mahlzeit zu sich zu nehmen.

Während der gesamten Versuchsdauer unterblieben körperliche Anstrengungen, Rauchen, Kaffee- oder Teegenuß und jegliche Nahrungszufuhr außer kohlensäurehaltigem Mineralwasser. Vor Entnahme der Blutproben wurde eine halbe Stunde körperliche Ruhe eingehalten.

2. Blutprobengewinnung und Lagerung des Plasmas

Die Probanden für sämtliche Bestimmungen waren 20 - 35-jährige klinisch gesunde junge Frauen und Männer (Nichtalkoholiker). Die Blutproben wurden aus der leicht gestauten Armvene entnommen und in heparinisierten Röhrchen aufgefangen, anschließend sofort fünf Minuten bei 4 000 U/min zentrifugiert und bei minus 25 - 30 Grad Celsius eingefroren. Das Plasma wurde bis zur Verarbeitung im Durchschnitt 10 Tage bis 2 Wochen tiefgefroren aufbewahrt. Anteile der Proben wurden zur Bestimmung der Alkoholkonzentration im Plasma zuvor abgezweigt.

3. Dosierung

Die Dosierung von Alkohol und Fructose erfolgte auf zwei Arten:

Gruppe W: erhielt eine Basisdosis von 0,5 g/kg Körpergewicht und eine Erhaltungsdosis von 0,1 g/kg Körpergewicht in jeder der Verabreichung der Basisdosis folgenden Stunden. Die Dauer der Versuche betrug 8 Stunden.

Gruppe WF: erhielt eine wie in Gruppe W entsprechende Basis- und Erhaltungsdosis an Alkohol, zusätzlich reine Fructose in einer Dosierung von 0,6 g/kg Körpergewicht als Basisdosis und 0,12 g/kg Körpergewicht als Erhaltungsdosis. Die Dauer des Versuchs betrug ebenfalls 8 Stunden.

Die Alkoholverabreichung erfolgte in Form von fructosearmen, naturreinem Wein. Die Alkoholkonzentration des Weines betrug 8,1 g% entsprechend 10,2 Vol%, der Zuckergehalt: 600 mg/L Glucose u. 320 mg/L Fructose.

Bei der oben angegebenen Fructosedosierung handelte es sich bei der Versuchsgruppe WF um eine etwa 10-prozentige Wein-Fructoselösung, die den Probanden verabreicht wurde. Die Kontrollgruppe F erhielt die in Gruppe WF beschriebene Fructosemenge in Verbindung mit kohlenensäurehaltigem Mineralwasser zu den entsprechenden Zeitpunkten, die Kontrollgruppe N erhielt während der gesamten Versuchsdauer nur Mineralwasser.

4. Versuchspersonen und Zeiten der Blutentnahme

In den Versuchsgruppen W (Wein) und WF (Wein/Fructose) standen jeweils 8 Probanden, in den Kontrollgruppen F (Fructose) und N (Nüchtern) standen jeweils 5 Probanden zur Verfügung. Die Zeiten der Blutentnahme waren jeweils:

15 min vor Aufnahme der Basisdosis	
15 min nach	"
30 min nach	"
60 min nach	"
2 h nach	"
5 h nach	"
8 h nach	"

B PLASMAVERARBEITUNG

1. Bestimmung der freien Fettsäuren
2. Bestimmung des freien Glycerins
3. Bestimmung des Gesamtcholesterins
4. Triglyceridbestimmung
5. Phosphatidbestimmung
6. Alkoholbestimmung

Zu 1:

Die Methode zur Bestimmung der freien Fettsäuren erfolgte in modifizierter Form nach DUNCOMBE (12).

Prinzip:

Die als Kupfersalz mit Chloroform extrahierten freien Fettsäuren werden anschließend in der Chloroformphase mit Diäthylldithiocarbamat quantitativ kolorimetrisch nachgewiesen.

Chemikalien: Cloroform p.a.

Kupfer (II) nitrat p.a.

Triäthanolaminhydrochlorid p.a.

Natriumhydroxid p.a.

Diäthylldithiocarbamat p.a.

Palmitinsäure p.a.

Sekundäres Butanol p.a.

Reagentien:

gesättigte Lösung von Natriumhydroxid in bidestilliertem Wasser. Kupferreagens: R_1 : Kupfer (II) nitrat, 6,45 %ig in bidest. Wasser, R_2 : Triäthanolaminhydrochlorid 1 molar (18,57 g wurden in bidest. Wasser gelöst und auf 100 ml aufgefüllt) R_1 und R_2 wurden am Tag der Bestimmung zu gleichen Teilen gemischt und mit gesättigter Natronlauge auf pH 7,5 eingestellt.

Diäthylldithiocarbamat 0,25 %ig in sekundärem Butanol.

Palmitinsäurestandard 0,1 mM : 12,85 mg Palmitinsäure p.a. wurden in Chloroform gelöst und auf 500 ml aufgefüllt. Dieser Standard wurde der Berechnung zugrunde gelegt. (Bei einer Verdünnung von 1 : 4 mit Chloroform vor dem Gebrauch wurde die erhaltene Extinktion zur Berechnung wieder mit 4 multipliziert. Durch diese Verdünnung wurde eine Ablesung im optimalen Ablesebereich der Skala ermöglicht.)

Durchführung (als Dreifachbestimmung):

In ein Reagenzglas mit Schliffstopfenverschluß wurden 5 ml Chloroform, 2,5 ml Kupfer (II) nitrat und 0,5 ml Plasma beziehungsweise 0,5 ml bidest. Wasser (Reagenzleerwert) gegeben. Als Standardwert wurden 5 ml der verdünnten Standardlösung, 2,5 ml Kupfer (II) nitrat und 0,5 ml bidest. Wasser mitgeführt.

Alle Gläser wurden gut verschlossen und waagerecht in einem Schüttelapparat 20 min mit einer Frequenz von 120/min geschüttelt. Der Inhalt der Gläser wurde dann in Zentrifugengläser überführt und 20 Minuten bei 6000 U/min zentrifugiert. Dabei trennten sich die wässrige Kupfersalzphase von der Chloroformphase unter Bildung einer etwa 1 mm dicken Proteinschicht. Die wässrige Phase wurde mit einer feinen PVC-Kapillare vollständig abgesaugt, die Proteinschicht mit einer auf eine Vollpipette aufgesetzten Kanüle in der Mitte durchstoßen und 3 ml der Chloroformphase abgezogen. Dazu wurden 0,5 ml 0,25 %iges Diäthylthiocarbamat gegeben, leicht geschüttelt und im Eppendorf-Photometer bei 440 mp und 1 cm Schichtdicke die Extinktion gegen den Reagenzleerwert gemessen.

Berechnung:

Nach dem LAMBERT-BEER'schen Gesetz gilt:

$$1. \quad \frac{C_p}{C_{st}} = \frac{E_p}{E_{st}}$$

wobei C_p = Konzentration der Probe
 C_{st} = Konzentration des Standards
 E_p = Extinktion der Probe
 E_{st} = Extinktion des Standards

bedeuten.

Ebenso gilt:

$$2. \quad C_p = \frac{E_p}{E_{st}} \times C_{st}$$

Wegen der Verdünnung des eingesetzten Standards gegenüber der nicht verdünnten Probe muß der Faktor 4 in die Rechnung eingehen als

$$3. \quad \frac{E_p}{E_{st} \times 4} = C_p = \text{ml Val freie Fettsäuren / Liter Plasma}$$

Kritik:

Die hier aufgeführte Methode ist gegenüber der Titrationsmethode weniger aufwendig, da sie nicht in CO_2 -freier Atmosphäre durchgeführt werden muß. Dabei ist sie genauer als die Titrationsmethode, da der möglicherweise "subjektive Fehler" beim Ablesen des Farbumschlages entfällt. Durch vorherige Testmessungen konnte die Schwankungsbreite der Messungen durch die Methode des Durchstechens der Proteinschicht mittels einer Kanüle gegenüber dem vollständigen Absaugen der Schicht verringert werden und wurde daher bei vorliegender Bestimmungsmethode vorgezogen.

Fehlerbreite:

Zur Bestimmung der Fehlerbreite der Methode wurden elf Parallelbestimmungen durchgeführt.

Die Meßwerte betrugen:	0,422 mVal/L	0,428 mVal/L
	0,450 "	0,442 "
	0,435 "	0,451 "
	0,422 "	0,436 "
	0,430 "	0,461 "
	0,440 "	

Mittelwert: 0,438 mVal/L
 Streubereich: 0,422 - 0,461 mVal/L
 Standardabweichung: $\pm 0,012$ mVal/L = $< 3\%$

Sämtliche Bestimmungsmethoden wurden vor Beginn der Messungen der Proben an Hand von Eichkurven auf Proportionalität in den zu erwartenden Meßbereichen überprüft.

Zu 2:

Die Glyceridbestimmungen wurden nach der von EGGSTEIN und KREUTZ (13) entwickelten enzymatischen Methode vorgenommen. Zur Durchführung der Messungen wurde die von der Fa. Boehringer entwickelte Biochemica-Test-Combination "Glycerin und Neutralfett" herangezogen. Um die Konzentration an freiem Glycerin zu bestimmen, mußte zuvor das Plasma enteiweißt und neutralisiert werden.

Prinzip:

Das durch die Enteiweißung und Neutralisation des Plasmas vorliegende freie Glycerin wird mit Hilfe von Glycerokinase enzymatisch bestimmt. Die Reaktionen verlaufen folgendermaßen:

Glycerin wird mit ATP und Glycerokinase als katalysierende Substanz unter Bildung von ADP zu Glycerin - 1 - Phosphat aufphosphoryliert ($\text{Glyc} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{Glyc. Kin.}} \text{Glyc.-1-phosph.} + \text{ADP}$). Pyruvatkinase dient in der folgenden Reaktion als Katalysator, unter Bildung von Pyruvat und ATP aus Phos-

phoenolpyruvat und ADP (PEP + ADP $\xrightarrow{\text{Pyruv. Kin.}}$ ATP + Pyruvat). Pyruvat wird durch NADH mittels Lactatdehydrogenase zu Lactat hydriert, wobei NADH zu NAD oxydiert wird (Pyruv. + NADH + H $\xrightarrow{\text{LDH}}$ Lactat + NAD). Die während der Reaktion verbrauchte NADH - Menge ist der umwandlungsfähigen Glycerin - Menge äquivalent.

Reagentien:

Für die Enteiweißung und Neutralisation:

0,60 N Perchlorsäure
Phenolphthalein
0,5 N äthanolische Kalilauge

Für die enzymatische Bestimmung des freien Glycerins:

Arbeitslösung I (0,1 M Triäthanolaminpuffer, pH 7,6;
0,004 M Magnesiumsulfat).
Arbeitslösung II (0,006 M NADH, 0,033 M ATP, 0,011 M PEP)
Arbeitslösung III (2 mg LDH/ml, 1 mg PK/ml)
Arbeitslösung IV (GK 2 mg/ml)

Durchführung der Bestimmung:

Pipettiert werden 1 ml des zu untersuchenden Plasmas und 1 ml 0,6 N Perchlorsäure in ein Zentrifugenglas zum Zentrifugieren. Der Überstand wird abgegossen und ein Milliliter davon in ein weiteres Zentrifugenglas pipettiert. Es wird 0,01 ml Phenolphthalein als Indikator hinzugefügt, mit 0,5 n KOH titriert und erneut zentrifugiert. Kaliumperchlorat fällt aus, der Überstand wird abgegossen und 0,5 ml dieser Lösung in den Test eingebracht. In eine Küvette werden anschließend

2,5 ml Arbeitslösung I
0,1 ml Arbeitslösung II
0,5 ml Überstand
0,02 ml Arbeitslösung III

eingebracht, gemischt und 10 min bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Mit der Wellenlänge von 366 μm wird im Photometer die Extinktion E_1 bei einer Schichtdicke von 1 cm bestimmt. Anschließend wird 0,02 ml der Arbeitslösung IV zugesetzt und nach 10' erneut im Photometer die Extinktion E_2 gemessen. Die Extinktionsdifferenz des Leerwertes, der bis auf den Überstand in gleicher Weise angesetzt wird, wird von der Extinktionsdifferenz der Proben-Messungen subtrahiert und ergibt damit die korrigierte Extinktionsdifferenz ΔE_{korrr} .

$$\text{Probe} \quad \Delta E = E_1 - E_2$$

$$\text{Probe} \quad \Delta E_{\text{korrr}} = \text{Probe} \quad E - \text{Leerwert} \quad E$$

Berechnung:

Bei der Berechnung des freien Glycerins ist die durch die Enteiweißung und Neutralisation entstandene Verdünnung zu beachten, so daß sich folgender Faktor ergibt:

$$f = \frac{92,1 \times 3,14 \times F \times 2 \times 100}{3,3 \times 0,5 \times 1 \times 1000} \left[\frac{\text{Mol} \times \text{ccm} \times \text{ml} \times \text{ml}}{\text{qcm} \times \text{Mol} \times \text{xccm} \times \text{xml} \times \text{cm}} \right]$$

wobei: 92,1 = Molek. Gewicht von Glycerin

3,14 = Küvettenvolumen

F = 1 ml Überstand + 0,01 ml Phenolphthalein + Verbrauch an KOH

2 = Verdünnungsfaktor der aus 1 ml Perchlorsäure + 1 ml Plasma resultiert

$\frac{100}{1000}$ = Umrechnung von mg auf ml

3,3 = Extinktionskoeffizient von NADH bei 366 μm

0,5 = Menge der eingebrachten Testlösung (Überstand)

1 = Schichtdicke der Küvette bedeuten.

daraus folgt: $\Delta E_{\text{korrr}} \times f = \text{mg} \% \text{ freies Glycerin}$

Fehlerbreite:

Zur Bestimmung der Fehlerbreite der Methode wurden 11 Parallelbestimmungen durchgeführt.

Die Meßwerte betrugen:	0,555 mg %	0,593 mg%
	0,561 "	0,568 "
	0,590 "	0,567 "
	0,570 "	0,572 "
	0,582 "	0,577 "
	0,557 "	

Mittelwert: 0,572 mg%

Streubereich: 0,555 - 0,593 mg%

Standardabweichung: $\pm 0,013 \text{ mg\%} = < 3\%$

Kritik:

Nicht frisches und hämolysefreies Serum verfälscht die Messergebnisse. Bei der Titration muß mit größter Exaktheit vorgegangen werden.

Zu 3:

Die Bestimmung des Cholesterins erfolgt nach der Methode von WATSON (60). Für die Durchführung der Messungen wird die von der Firma Boehringer entwickelte Biochemica-Test-Combination "Cholesterin" verwendet.

Prinzip:

Cholesterin geht unter Zugabe von Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure eine blaugrün gefärbte Verbindung ein, deren Intensität der Cholesterinkonzentration proportional ist und bei einer Wellenlänge von 560 - 580 μm gemessen wird.

Reagentien:

Arbeitslösung I (200 mg Cholesterin/100 ml Eisessig)

Arbeitslösung II (0,05 mM Dimethylbenzolsulfonsäure;
7,0 M Essigsäure; 6,5 M Essigsäureanhydrid)
Konzentrierte Schwefelsäure

Durchführung der Bestimmung:

In trockene Reagenzgläser werden 0,1 ml Plasma gegeben, entsprechend 0,1 ml der Arbeitslösung I (Standard) bzw. 0,1 ml Aqua bidest. für den Leerwert. Hinzu pipettiert man 2,5 ml der Arbeitslösung II und mischt; anschließend werden die Reagenzgläser zum Abkühlen für 5 min in ein Wasserbad von 25 Grad C. gestellt. Dann wird in jedes Glas 0,5 ml konzentrierte Schwefelsäure gegeben, bis zur Auflösung der Präzipitate gemischt und die Reagenzgläser erneut für 10 min ins Wasserbad gestellt. Nun werden die Lösungen in trockene Küvetten gegeben und bei einer Wellenlänge von 560 - 580 μ m werden die Extinktionen der Proben und des Standards gegen die des Leerwerts gemessen.

Berechnung:

Nach dem LAMBERT-BEER'schen Gesetz gilt aus der Gleichung 1 und 2 folgend:

$$\frac{E_p}{E_{st}} \times 200 = \text{mg Cholesterin/100 ml Plasma}$$

wobei 200 aufgrund der Konzentration des Cholest.
im Standard als Faktor in die Rechnung eingeht.

Kritik:

Wegen der Temperaturempfindlichkeit der Reaktion sind die Reagenzgläser während der Schwefelsäurezugabe unbedingt im Wasserbad zu belassen. Hämolytische und ikterische Seren verfälschen die Meßergebnisse.

Fehlerbreite:

Zur Bestimmung der Fehlerbreite der Methode wurden 11 Parallelbestimmungen durchgeführt:

Die Meßwerte betrugen:	160 mg%	174mg%
	161 "	168 "
	164 "	169 "
	172 "	170 "
	170 "	163 "
	162 "	

Mittelwert:	167 mg%
Streubreite:	160 - 174 mg%
Standardabweichung:	$\pm 4,8 \text{ mg\%} = < 3\%$

Zu 4:

Die von EGGSTEIN und KREUTZ (13) entwickelte Methode (enzymatisch), wurde zur Bestimmung der Triglyceride herangezogen.

Prinzip:

Die im Plasma vorliegenden Triglyceride müssen, damit man sie entsprechend dem freien Glycerin mit der dort beschriebenen Methode, als Glyceride bestimmen kann, verseift werden. Anschließend müssen die für das freie Glycerin gefundenen Plasmakonzentrationen von den Konzentrationen an Gesamtglyceriden subtrahiert werden. Erneut werden die von der Fa. Boehringer entwickelten Biochemica-Test-Combinationen "Neutralfett und Glycerin" zur qualitativen Analyse herangezogen.

Reagentien:

Arbeitslösung I	(0,1 M Triäthanolaminpuffer, pH = 7,6; 0,004 M Magnesiumsulfat)
Arbeitslösung II	(0,006 M NADH; 0,033 M ATP; 0,011 M PEP)

Arbeitslösung III (2 mg LDH/ml; 1 mg PK/ml)

Arbeitslösung IV (2 mg GK/ml)

Äthanolische Kalilauge (0,5 N in 10 ml Aqua bidest lösen,
nach Abkühlen auf 100 ml mit unver-
gälltem abs. Alkohol auffüllen)

Magnesiumsulfatlösung (0,15 M mit dest. Wasser lösen
und auf 100 ml auffüllen)

Durchführung der Bestimmung:

Zur Verseifung werden jeweils 0,2 ml Plasma und 0,5 ml äthanolische Kalilauge in ein Zentrifugenglas pipettiert, gemischt, das Zentrifugenglas mit Paraffinfilm verschlossen und 30 min bei 70 Grad im Wasserbad belasten. Nach anschließendem Abkühlen auf Raumtemperatur wird jeweils 1 ml Magnesiumsulfatlösung hinzugegeben, gut gemischt und zentrifugiert. 0,5 ml des Überstandes wird zur Glycerinbestimmung eingesetzt.

Nacheinander werden in eine Küvette 2,5 ml Arbeitslösung I (Triäthanolaminpuffer, Magnesiumsulfat), 0,1 ml Arbeitslösung II (NADH/ATP/PEP), 0,5 ml Überstand und 0,02 ml der Arbeitslösung III (LDH/PK) pipettiert, mit einem Spatel gemischt und 10 min bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wird bei einer Wellenlänge von 366 μm die Extinktion E_1 bestimmt. Danach wird 0,02 ml der Arbeitslösung IV (GK) in die Küvette zugegeben und nach Stillstand der Reaktion nach 10 min die Extinktion E_2 bestimmt. Die Extinktionsdifferenz des Leerwerts wird von der Extinktionsdifferenz der Probe subtrahiert:

$$\Delta E_{\text{korr}} (\text{Probe}) = \Delta E (\text{Probe}) - \Delta E (\text{Leerwert})$$

Berechnung

Zur Berechnung der Neutralfettkonzentration im Plasma wird das im Plasma quantitativ bestimmte freie Glycerin vom Gesamt-Glycerin nach Verseifung subtrahiert und mit der Konstante 9,61 multipliziert.

$$\begin{aligned} \text{mg Gesamt-Glycerin/100 ml} - \text{mg freies Glycerin/100 ml} \\ \times 9,61 = \text{mg Neutralfett/} \\ 100 \text{ ml} \end{aligned}$$

Kritik:

Das in der Arbeitslösung II enthaltene ATP kann sich durch zu lange und unsachgemäße Lagerung zersetzen, was zu einem zusätzlichen NADH-Verbrauch führen kann, was wiederum für die eigentliche Glycerinbestimmung bedeuten kann, daß die Reaktion vorzeitig zum Stillstand kommt und als Messergebnis eine zu niedrige Glycerinkonzentration resultiert.

Die spezifische Reaktion auf Glyceride macht keine Fettextraktion, keine Abtrennung der Phosphatide und anderer Substanzen für den Triglyceridnachweis erforderlich.

Die Hydrolyse der Triglyceride muß so vorgenommen werden, daß unverändertes Glycerin als Hydrolyseprodukt anfällt. - Das läßt sich mit einem 5-fachen Überschuß an äthanolischer Kalilauge durch Eindampfen erreichen. Neben Triglyceriden verseifen unter den vorgegebenen Bedingungen auch Cholesterinester und Glycerophosphate. Aus diesen entsteht kein Glycerin sondern alkalistabiles Glycerophosphat, welches teilweise in β -Glycerophosphat umgewandelt wird. Beide Verbindungen reagieren bei der enzymatischen Glycerinbestimmung nicht mit. Glycerophosphatide stören also die Triglycerid- bzw. Glycerid-Glycerin-Berechnung nicht.

Fehlerbreite:

Zur Bestimmung der Fehlerbreite wurden 11 Parallelbestimmungen durchgeführt:

Meßwerte:	82,5 mg%	90,1 mg%	90,0 mg%	89,6 mg%
	82,6 "	89,9 "	82,7 "	84,9 "
	84,6 "	84,1 "	85,7 "	

Mittelwert: 86,0 mg%

Streubreite: 82,5 - 90,1 mg%

Standardabweichung: $\pm 3,2 \text{ mg\%} = < 4\%$

Zu 5:

Die Bestimmung der Phosphatide erfolgte in zwei Arbeitsgängen: Die Extraktion der Lipide aus dem Plasma wurde nach der von FOLCH und LEES (19) entwickelten Methode, die Bestimmung der Phosphatide über die Phosphoranalyse nach BARTLETT (5), die Veraschung nach ALLEN (1) durchgeführt.

Chemikalien:

Chloroform DAB 6

Methanol p.a.

Natriumchlorid p.a.

70 %ige Perchlorsäure p.a.

Ammoniummolybdat p.a.

Natriumsulfit p.a.

1-Amino-2-naphtol-4-sulfonsäure p.a.

Natriumpyrosulfit p.a.

konz. Schwefelsäure p.a.

Kaliumdihydrogenphosphat p.a.

Reagentien:

Ammoniummolybdat 0,22 %ig (1,1 g auf 500 ml Aqua bidest. auffüllen). Zu einer 13,7 %igen Natriumpyrosulfitlösung werden 0,5 g 1-Amino-2-naphtol-4-sulfonsäure und 2 g wasserfreies Natriumsulfit gegeben. Die Lösung wird filtriert; in dunkler Flasche ist sie 2-3 Wochen haltbar.

Zur Herstellung des anorganischen Phosphatstandards werden 0,3509 g des vorgetrockneten Kaliumdihydrogenphosphats in einem 1-Liter-Meßkolben gelöst, 10 ml 10 N Schwefelsäure zugegeben und mit Aqua bidest auf einen Liter aufgefüllt. Diese Stammlösung enthält in 5 ml 0,4 mg Phosphor und ist unbegrenzt haltbar.

Durchführung als Dreifachbestimmung:

Zur Extraktion der Lipide aus dem Plasma werden 1ml Plasma und 32 ml Chloroform mit Methanol auf 50 ml aufgefüllt, kurz geschüttelt und anschließend filtriert. 20 ml des Filtrats werden zur besseren Trennbarkeit mit 40 ml gesättigter Natriumchloridlösung in einen Schütteltrichter gegeben, kräftig geschüttelt, und nach ca. 30 min wird die Chloroformphase über einen Filter in ein Reagenzglas abgelassen. Anorganisches Phosphat des Plasmas bleibt in der Salz-Wasser-Äthanolphase zurück. Das aus den Phosphatiden stammende Phosphor befindet sich in der Chloroformphase. Anschließend werden in drei Reagenzgläser je 0,5 ml der Chloroformphase gegeben und im kochenden Wasserbad für 5 - 10 min eingedampft. Danach werden in jedes Glas 0,4 ml 70 %ige Perchlorsäure gegeben, entsprechend in ein leeres Glas zwecks Ermittlung des Leerwertes. Alle Proben und der Leerwert werden dann im Sandbad bei 180 - 200 Grad verascht. Nach dem Erkalten werden in jedes Röhrchen 4,6 ml 0,22 %ige Ammoniummolybdatlösung und 0,2 ml Phosphorreagenz pipettiert und Proben und Leerwert geschüttelt. Zum Abschluß werden alle Gläser 7 min lang in kochendes Wasser gestellt und nach Abkühlen werden die Extinktionen der Proben gegen den Leerwert im Zeiss Spektralphotometer bei 830 m μ und 1 cm Schichtdicke bestimmt. In jeder Serie wurden jeweils Standardwerte als Dreifachbestimmungen gesondert mitgeführt (Die Standardlösung - 2,5 ml - werden auf 50 ml mit Aqua bidest. verdünnt, und 0,5 ml dieser Verdünnung gehen als "Tagesphosphorstandard" in den Arbeitsgang, entsprechend der Probe, ein).

Berechnung:

Nach dem LAMBERT-BEER'schen Gesetz gilt der Gleichung 1 und 2 folgend:

$$\text{Phosphor/ml Plasma} = \frac{E_p}{E_{st}} \times 4 \times 32$$

wobei 4 und 32 Verdünnungsfaktoren darstellen, die durch die Extraktion der Proben zustande kommen

$$\text{mg \% Phosphor} = \frac{E_p}{E_{st}} \times 4 \times 32 \times 0,1$$

Der Gehalt an Phosphatiden als Lecithin errechnet sich aus dem Phosphorgehalt multipliziert mit dem Faktor 25:

$$\text{mg Phosphor/100 ml} = \frac{E_p \times 320}{E_{st}}$$

(als Lecithin)

Kritik:

Der Nachweis ist sehr empfindlich, Verunreinigungen durch Spülmittel oder schlechtes destilliertes Wasser verfälschen die Meßwerte.

Fehlerbreite:

Zur Bestimmung der Fehlerbreite der Methode wurden 11 Parallelbestimmungen durchgeführt:

Die Meßwerte betrugen:

170 mg%	185 mg%	174 mg%
185 "	186 "	183 "
172 "	171 "	182 "
184 "	172 "	

Mittelwert: 178 mg%

Streubreite: 170 - 185 mg%,

Standardabweichung: $\pm 6,7 \text{ mg\%} = < 4\%$

Zu 6:

Die Äthanolbestimmung im Plasma nach BÜCHER (9) beruht auf folgendem Prinzip: Äthanol wird durch NAD mittels ADH zu Acetaldehyd oxydiert. Die während der Reaktion gebildete NADH-Menge ist äquivalent der Äthanol-Menge:
$$C_2H_5OH + NAD^+ \xrightarrow{ADH} CH_3CHO + NADH + H^+$$

NAD ist Meßgröße und aufgrund seiner Absorption bei 366 nm Wellenlänge zu bestimmen. Zur Durchführung der Bestimmungen wurde die von der Firma Boehringer entwickelte Biochemica-Test-Combination "Blutalkohol" herangezogen.

Reagentien:

Perchlorsäure 0,33 N

Arbeitslösung I (75 mM Pyrophosphatpuffer, pH = 8,7
75 mM Semicarbacit; 21 mM Glycin)

Arbeitslösung II (24 mM NAD)

Arbeitslösung III (30 mg ADH/ml)

Äthanolstandardlösungen: 0,5, 1,0, 2,0 mg Äthanol/ml

Durchführung der Bestimmungen:

Enteiweißen und Ansetzen der verdünnten Standard-Lösungen:

In ein Zentrifugenglas werden jeweils 4,0 ml eiskalte 0,33 N Perchlorsäure pipettiert und 0,5 ml Plasma bzw. Äthanolstandardlösung der angegebenen Konzentrationen. Anschließend wird nach gutem Mischen der Niederschlag in der Probe mit einem Glasstab fein verrührt, das Zentrifugenglas mit einem Gummistopfen verschlossen und 5 min bei ca. 3000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird in ein trockenes Reagenzglas abgegossen.

In ein Reagenzglas werden jeweils zur Bestimmung des Leerwerts, des Standards und der Probe 4,80 ml der Arbeitslösung I, 0,1 ml der Arbeitslösung II und 0,02 ml der Arbeitslösung III pipettiert. Hinzugefügt werden nun dem Leerwert 0,1 ml 0,33 N Perchlorsäure, dem Standard 0,1 ml

der jeweiligen verdünnten Standardlösung und der Probe 0,1 ml des Überstandes nach der Enteiweißung. Nach gutem Mischen werden die Gläser mit Parafilm verschlossen und bei 37 Grad 25 min im Wasserbad inkubiert. Anschließend werden die Extinktionen der Proben und des Standards gegen den Leerwert gemessen.

Berechnung:

Mittels der gegen den Leerwert gemessenen Extinktionen der Standardlösungen und der dazugehörigen Alkohol-Konzentration wird eine Eichkurve aufgestellt, aus der die Alkoholkonzentration des betreffenden Plasmas über die gemessenen Proben-Extinktionen ermittelt werden kann.

Kritik:

Schon die geringste Konzentration an Alkohol oder Aldehyd sowohl in der Laboratoriumsluft als auch in dem zur Herstellung der Lösungen verwendeten Wasser verfälscht die Meßwerte. Der Leerwert sollte gegen Luft gemessen eine Extinktion von 0,150 nicht überschreiten. Für jede neu geöffnete Test-Combination empfiehlt es sich, eine Eichkurve aufzustellen.

III STATISTIK

Der t - Test (45) dient zum Vergleich zweier abhängiger Stichproben hinsichtlich ihrer Mittelwerte, wobei die Differenz der zusammengehörigen Messwerte normal verteilt sein müssen.

Zu jedem zusammengehörigen Meßwertpaar wird die Differenz d gebildet. Anschließend wird die Prüfgröße t gemäß der Formel

$$t = \frac{\sum d}{\sqrt{\frac{n \times \sum d^2 - (\sum d)^2}{n - 1}}}$$

bestimmt, wobei n die Anzahl der Meßwertpaare aus beiden Stichproben ist.

Die Größe t ist STUDENT - verteilt mit n - 1 Freiheitsgraden. Aus t und der Anzahl der Freiheitsgrade berechnet sich die Irrtumswahrscheinlichkeit dafür, daß die Stichproben aus verschiedenen Grundgesamtheiten entstammen (61). Von signifikanten Unterschieden kann man sprechen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 5\%$ ist (Vereinbarung). Die Berechtigung zur Anwendung des t - Tests wurde mit Hilfe des Nullklassentests, der zur Prüfung auf Normalverteilung bei $n \leq 20$ dient, erhalten. Die Mittelwertberechnung wurde nach der Formel

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

durchgeführt. Die Streuung des Mittelwerts erhält man durch Anwendung der Formel

$$S_m = \frac{S_e}{\sqrt{n}}$$

wobei S_e - die Streuung der Einzelwerte - aus der Formel

$$S_e = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

hervorgeht.

IV GRAPHISCHE DARSTELLUNGEN

Abbildung I: Verlauf der Gruppen-Mittelwerte der Freien Fettsäuren in der Weingruppe W, der Wein-Fructose-Gruppe WF, der Fructosegruppe F und der Nüchternkontrollgruppe N, wobei der Alkohol als Wein und auch die Fructose zum Zeitpunkt 0 (Basisdosis) und jede weitere volle Stunde (Erhaltungsdosis) verabreicht wurden (Messung in mVal/L).

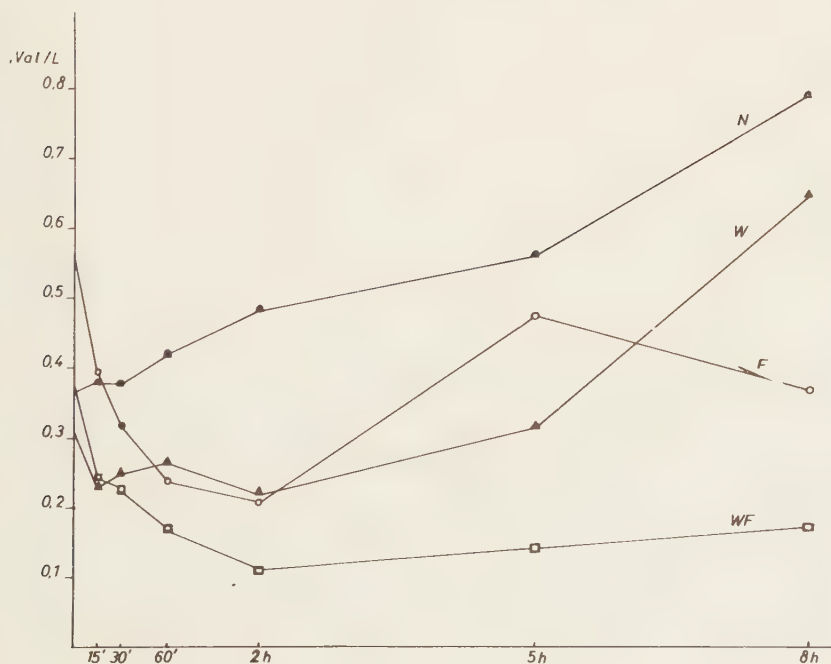


Abbildung II: Prozentuale Abweichung der Freien Fettsäurewerte vom Ausgangswert in der Weingruppe W, der Wein-Fructose-Gruppe WF, der Fructosegruppe F und der Nüchternkontrollgruppe N

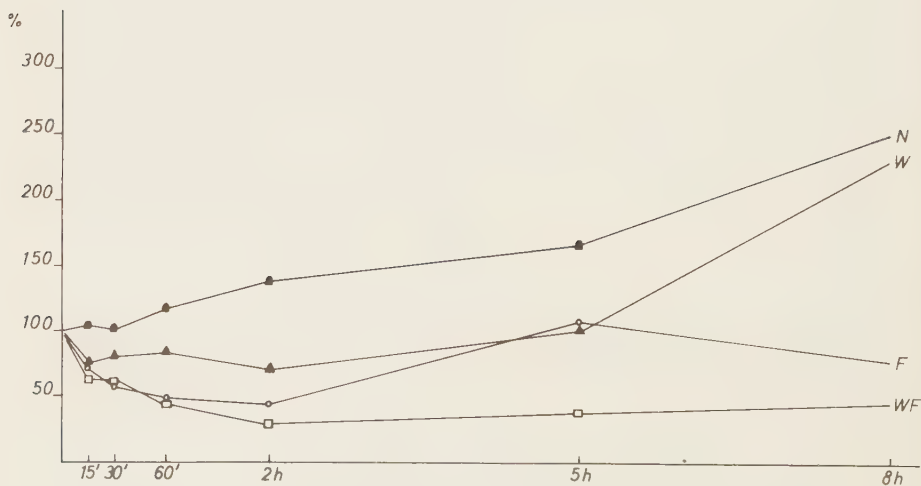


Abbildung III: Verlauf der Gruppen-Mittelwerte der Triglyceride in der Weingruppe W, der Wein-Fructose-Gruppe WF, der Fructosegruppe F und der Nüchternkontrollgruppe N, wobei der Alkohol als Wein und auch die Fructose zum Zeitpunkt 0 (Basisdosis) und jede weitere volle Stunde (Erhaltungsdosis) verabreicht wurden (Messung in mg%).

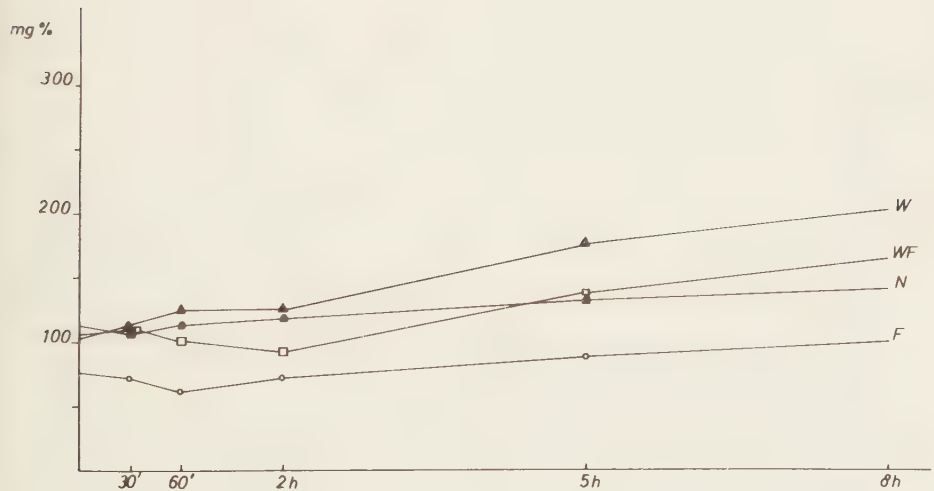


Abbildung IV: Prozentuale Abweichung der Triglyceridwerte vom Ausgangswert in der Weingruppe W, der Wein-Fructose-Gruppe WF, der Fructosegruppe F und der Nüchternkontrollgruppe N

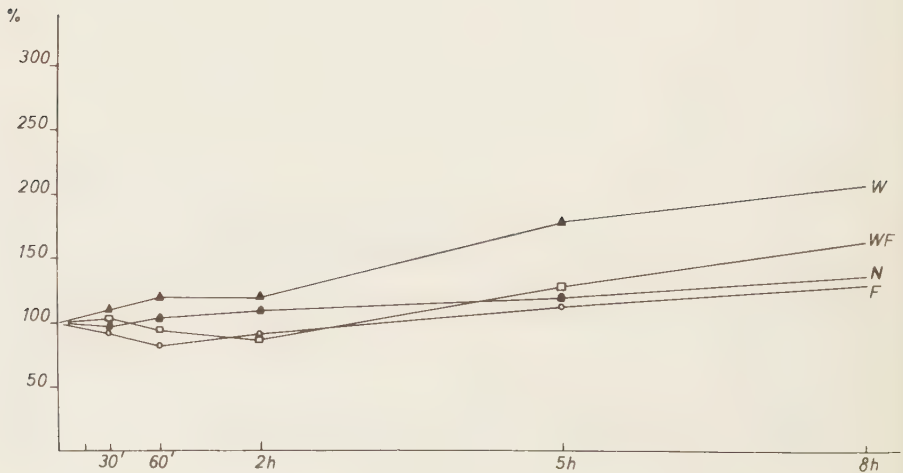


Abbildung V: Verlauf der Gruppen-Mittelwerte des Freien Glycerin in der Weingruppe W, der Wein-Fructose-Gruppe WF, der Fructosegruppe F und der Nüchternkontrollgruppe N, wobei der Alkohol als Wein und auch die Fructose zum Zeitpunkt 0 (Basisdosis) und jede weitere volle Stunde (Erhaltungsdosis) verabreicht wurden (Messung in mg%).

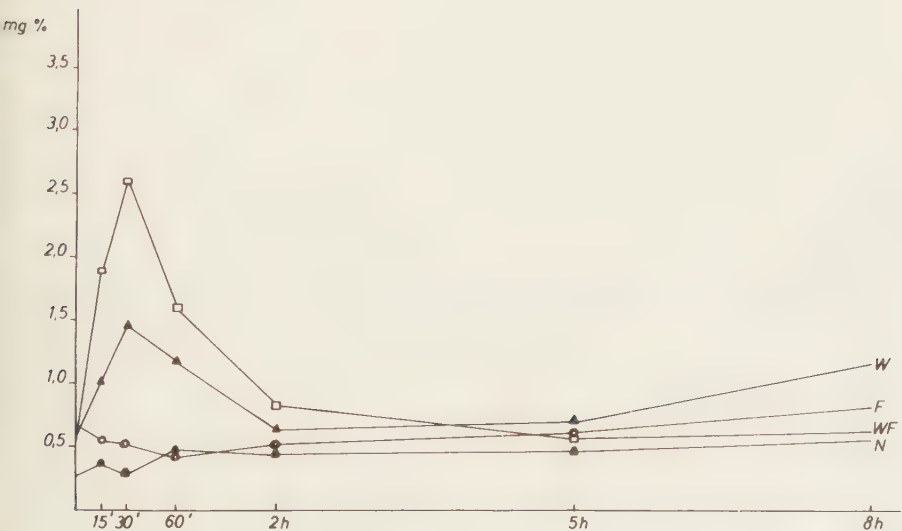


Abbildung VI: Prozentuale Abweichung der Freien Glyceridwerte vom Ausgangswert in der Weingruppe W, der Wein-Fructose-Gruppe WF, der Fructosegruppe F und der Nüchternkontrollegruppe N

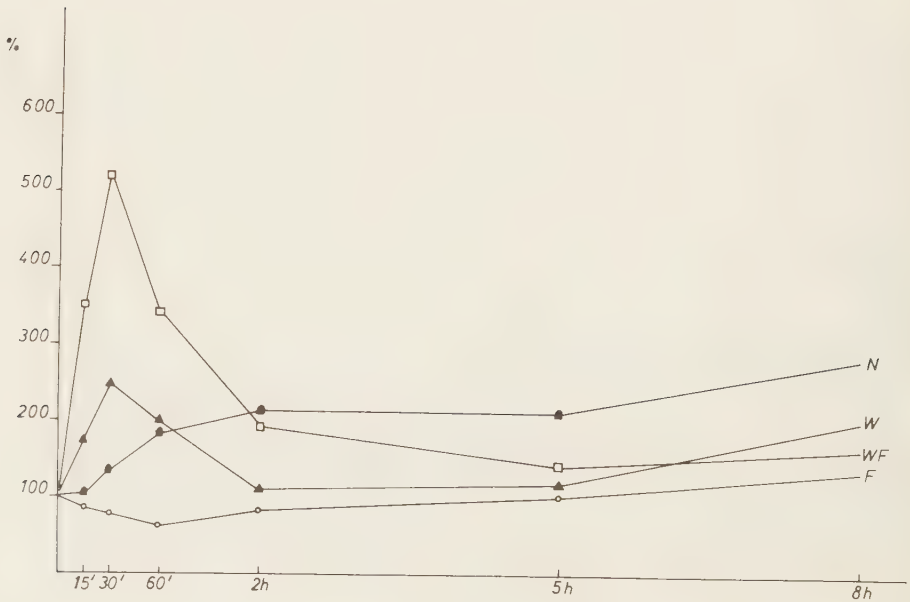


Abbildung VII: Verlauf der Gruppen-Mittelwerte der Phosphatide in der Weingruppe W, der Wein-Fructose-Gruppe WF, der Fructosegruppe F und der Nüchternkontrollgruppe N, wobei der Alkohol als Wein und auch die Fructose zum Zeitpunkt 0 (Basisdosis) und jede weitere volle Stunde (Erhaltungsdosis verabreicht wurden (Messung in mg%).

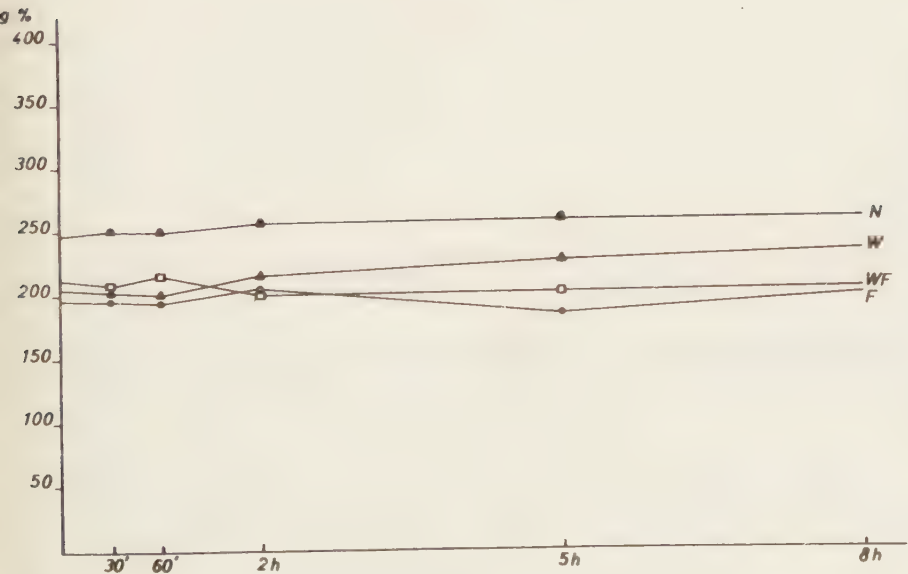


Abbildung VIII: Prozentuale Abweichung der Phosphatidwerte vom Ausgangswert in der Wein-
gruppe W, der Wein-Fructose-Gruppe WF,
der Fructosegruppe F und der Nüchtern-
kontrollgruppe N

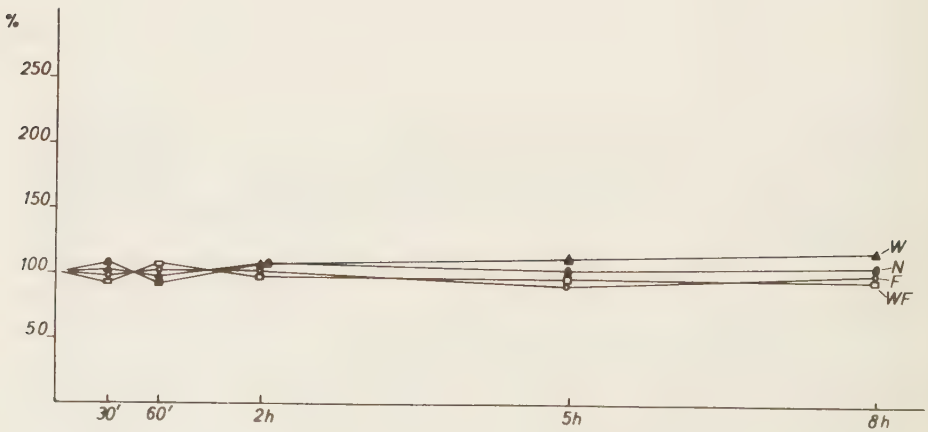


Abbildung IX: Verlauf der Gruppen-Mittelwerte des Choesterins in der Weingruppe W, der Wein-Fructose-Gruppe WF, der Fructose-gruppe F und der Nüchternkontrollgruppe N, wobei der Alkohol als Wein und auch die Fructose zum Zeitpunkt 0 (Basisdosis) und jede weitere volle Stunde (Erhaltungsdosis) verabreicht wurden (Messung in mg%).

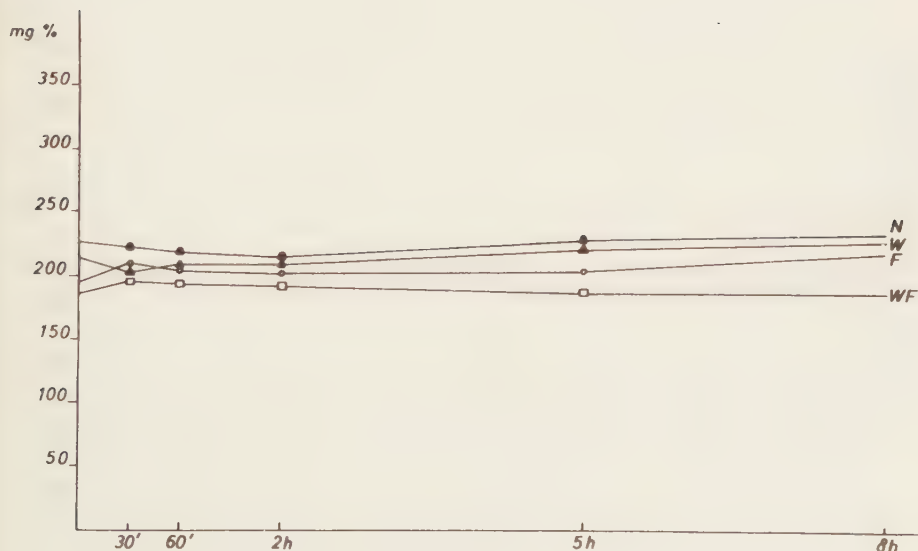


Abbildung X: Prozentuale Abweichung der Cholesterinwerte vom Ausgangswert in der Weingruppe W, der Wein-Fructose-Gruppe WF, der Fructosegruppe F und der Nüchternkontrollgruppe N.

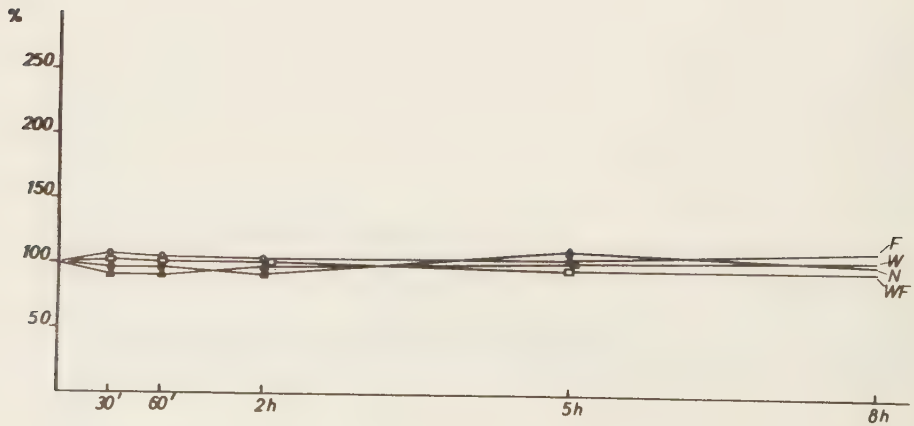


Abbildung XI: Verhalten der Alkoholkonzentrationen im Serum bei der Weingruppe W und der Wein-Fructose-Gruppe WF, wobei der Alkohol als Wein und auch die Fructose zum Zeitpunkt 0 (Basisdosis) und jede weitere volle Stunde (Erhaltungsdosis) verabreicht wurden (Messung in mVal/L).



V ERGEBNISSE

Die Freien-Fettsäuren zeigen während der Versuchsdauer von 8 Stunden unter den verschiedenen Versuchsbedingungen verschiedene Verläufe. Der initiale Abfall der Freien Fettsäuren bei reiner Alkohol- (Wein-) Gabe innerhalb der ersten 30 min von (genannt werden nur signifikante Mittelwerte) 0,309 mVal/Liter auf 0,249 mVal/Liter, d.h. um 20 %, wird in Kontrollversuchen mit reiner Fructose bei weitem übertroffen (siehe Abb. I u. II); der Abfall - hier von 0,549 auf 0,315 nach 30 min und 0,240 mVal/Liter nach 60 min - stellt eine Konzentrationsverminderung auf 48 % des Ausgangswertes dar (Abb. I u. II). Nachdem die Freie-Fettsäurekonzentration 2 Stunden nach Versuchsbeginn ihr Minimum erreicht hat - der Wert liegt hier bei 70 % des Ausgangswertes - steigt sie kontinuierlich an und erreicht nach 8 Stunden einen, gegenüber dem Zeitpunkt Null, signifikant erhöhten Meßwert von 0,649 mVal/Liter, was 231 % des Bezugswertes darstellt. Der Konzentrationsverlauf der Freien-Fettsäuren unter dem Fructoseversuch ist im Zeitbereich 2 - 8 Stunden nicht einheitlich, d.h. auch nicht signifikant.

Abweichend - bezogen auf den Gesamtverlauf - verhält sich die Freie-Fettsäurekonzentration im Plasma unter kombinierter Gabe von Fructose/Alkohol (Wein). Der initiale Abfall von 0,371 mVal/Liter auf 0,164 mVal/Liter nach 60 min bzw. auf 0,107 mVal/L nach 2 Stunden, was 46,3 % bzw. 30,0 % des Ausgangswertes entspricht, ist noch ausgeprägter als beim Versuch mit reiner Fructose. (Nur einer der acht Probanden wies einen Wert von 54 % auf, die übrigen sieben Werte lagen zwischen 20 ! und 32 %). Hervorstechend ist jedoch die auch noch nach 5 und 8 Stunden bei 0,141 mVal/l und 0,168 mVal/l - entspricht 38 % bzw. 46 % des Ausgangswertes - liegende

Konzentration an Freien-Fettsäuren. Im Versuch allein mit Alkohol lag der Prozentsatz bei 231 nach 8 Stunden. Die Nüchtern-Kontrollgruppe zeigte nach 2, 5, 8 Stunden signifikant erhöhte Freie-Fettsäurewerte von 137, 165, 248%.

Der Verlauf der Triglyceride im Plasma über 8 Stunden zeigt unter den verschiedenen Versuchsbedingungen keine den Freie-Fettsäure-Konzentrationen vergleichbaren Unterschiede (siehe Abb. III). Sowohl unter reiner Weingabe als auch kombinierter Gabe von Wein/Fructose - hier jedoch in geringerem Maße - erfolgt ein Anstieg der Triglyceride. Im "Weinversuch" lagen die Werte zum Zeitpunkt Null bei 103 mg %, nach 8 Stunden bei 203 mg %; die Werte im Wein/Fructoseversuch entsprechend bei 105 mg % bzw. 167 mg % (Es handelt sich wiederum um Mittelwerte, bei denen Signifikanz vorliegt). Der entscheidende Unterschied im Verlauf der beiden Kurven besteht während der ersten zwei Stunden. Hier fällt die Konzentration der Triglyceride im Plasma bei Wein/Fructose-Gabe kontinuierlich bis auf 88 % des Ausgangswertes ab (siehe Abb. IV), im Gegensatz dazu steigen die Triglyceride unter alleiniger Weingabe auf 120 % an. Im weiteren Verlauf wird diese Konzentrationsdifferenz bis zum 8-Stunden-Wert beibehalten. Die Fructose- und die Nüchternkontrollgruppe zeigen beide als einzige signifikante Werte Erhöhungen nach 8 Stunden auf 128 % bzw. 138 % des Ausgangswertes (siehe Abb. IV).

In enger Beziehung zu den Freien-Fettsäuren steht das Freie-Glycerin, dessen Konzentrationsänderungen im Plasma während des 8-stündigen Versuchs einen charakteristischen Verlauf darstellt (siehe Abb. V). Signifikant ist der Anstieg des Freien-Glycerins innerhalb der ersten 30 min, ebenso wie auch der anschließende Abfall bis zum Ende der ersten Stunde sowohl im Versuch mit reiner Wein- als auch mit kombinierter Wein/Fructose-Gabe. Es bestehen

jedoch erhebliche quantitative Unterschiede: Ausgangswert im "Weinversuch" ist 0,618 mg %, maximaler Anstieg nach 30 min: 1,475 mg %, was eine Steigerung auf 244 % des Ausgangswertes darstellt (siehe Abb. VI). Der Wert nach 60 min liegt bei 1,118 mg %. Im "Wein/ Fructoseversuch" liegen die zeitlich entsprechenden Werte bei 0,552 mg % zu Beginn, nach 30 min in Höhe von 2,600 mg % - das ist eine Steigerung auf 518 %, d.h. auf mehr als die doppelte Höhe als bei reiner Weinbelastung - nach 60 min bei 1,585 mg %. Der weitere Verlauf zwischen erster Stunde und Ende der Versuchsdauer nach 8 Stunden zeigt in beiden Versuchsanordnungen keine signifikanten Änderungen der Freien-Glycerinkonzentrationen. Im Fructosekontrollversuch findet ein geringer aber signifikanter Abfall während der ersten 60 min statt, auch hier ist im weiteren Verlauf keine Signifikanz festzustellen. Im Nüchternkontrollversuch werden während der ganzen Versuchsdauer - bis auf geringe Schwankungen - gleichbleibende Freie-Glycerinwerte gemessen.

Innerhalb der Bestimmungsreihen der Phosphatidkonzentrationen im Plasma, konnte nur eine von im Mittel 206 mg % zu Beginn auf 234 mg % angestiegene Phosphatidkonzentration, unter reiner Weinbelastung, nach 8 Stunden gemessen werden (siehe Abb. VII u. VIII).

Ebenso war bei der Cholesterinbestimmung bei alleiniger Weingabe ein geringer aber signifikanter Abfall von 214 mg % zum Zeitpunkt Null auf 204 mg % nach 30 min und ein signifikanter Anstieg auf 226 mg % zum Ende des Versuches nach 8 Stunden festzustellen (siehe Abb. IX u. X).

Die Alkoholbestimmungen zeigten folgende Ergebnisse:

Die Alkoholkonzentration im Plasma wurde während der gesamten Versuchsdauer bei kombinierter Wein-Fructose-

gabe gegenüber der reinen Weinaufnahme bei eindeutig tieferen Werten gemessen (siehe Abb. XI). Zu jedem der festgesetzten Zeitpunkte lag die Äthanol-Konzentration im Plasma um mindestens 20 % unter dem Wert der Konzentration bei Weinaufnahme allein. Aus der graphischen Darstellung ist weiterhin ersichtlich, daß beim Vergleich der Mittelwerte die Äthanolkonzentration bei Wein-Fructose-Gabe ab der zweiten Stunde eine fallende Tendenz zeigt, währenddessen im Weinversuch der Alkoholspiegel nach der fünften Stunde erneut ansteigt, was zu einem prozentualen Verhältnis von 100 zu 57 am Ende der Versuchsdauer führt.

Tabellen:

In den Tabellen I - IV werden die Meßwerte der Serumlipide, in der Tabelle V die gemessenen Alkoholkonzentrationen dargelegt.

Im einzelnen bedeuten:

- Tabelle I : alleinige Wein-Gabe
- Tabelle II : kombinierte Gabe von Wein und Fructose
- Tabelle III: alleinige Fructose-Gabe
- Tabelle IV : Nüchtern-Kontrollgruppe

Angegeben werden jeweils die Mittelwerte einer Probandengruppe zu einem Zeitpunkt, die Standardabweichung des Mittelwertes, die prozentuale Abweichung zum jeweiligen Zeitpunkt gegenüber dem Basiswert und die Signifikanz.

Die Tabelle V zeigt die gemessenen Alkoholkonzentrationen im Plasma der Probanden und die daraus errechneten Mittelwerte.

	0	15 '	30 '	60 '	2 h	5 h	8 h
<u>FFS</u>							
Mittelwert	0,309	0,233	0,249	0,261	0,217	0,315	0,649
St. Abweichung $\pm$	0,022	0,020	0,024	0,032	0,019	0,042	0,093
Prozentwert		75,659	80,515	83,692	70,472	100,377	321,461
♣		0,06	0,51	7,67	0,07	81,25	1,83
<u>TGL</u>							
Mittelwert	103,938		113,713	125,500	125,225	177,875	203,400
St. Abweichung $\pm$	18,742		21,596	23,192	23,501	24,062	23,334
Prozentwert			109,318	120,429	120,513	178,509	207,125
♣			12,52	2,33	3,67	0,01	0,00
<u>Fr. GLY.</u>							
Mittelwert	0,618	1,025	1,475	1,188	0,653	0,691	1,174
St. Abweichung $\pm$	0,035	0,081	0,164	0,126	0,044	0,061	0,339
Prozentwert		168,800	244,467	200,795	108,267	116,359	203,531
♣		0,14	0,13	0,54	55,70	39,09	15,97
<u>PHOS</u>							
Mittelwert	206,125		206,125	203,250	216,375	226,125	234,000
St. Abweichung $\pm$	11,923		14,662	13,072	12,619	7,875	9,165
Prozentwert			100,130	101,558	105,311	111,392	114,702
♣			100,000	53,56	14,37	7,16	0,57
<u>ChOL</u>							
Mittelwert	214,875		204,375	207,625	211,375	222,375	226,875
St. Abweichung $\pm$	15,150		13,378	15,051	15,795	15,020	13,126
Prozentwert			95,503	96,897	98,273	103,793	106,471
♣			2,25	27,96	33,64	12,50	2,68

Tabelle I:

Mittelwerte, Streuung und prozentuale Abweichung der einzelnen Plasmalipide unter der Gabe von Wein. FFS = Freie Fettsäuren, TGL = Triglyceride, Fr.GLY = Freies Glycerin,

	0	15 '	30 '	60 '	2 h	5 h	8 h
<u>FFS</u>							
Mittelwert	0,371	0,230	0,221	0,164	0,107	0,141	0,168
St. Abweichung ±	0,041	0,024	0,025	0,020	0,014	0,021	0,023
Prozentwert		63,286	60,386	46,374	30,064	38,373	46,648
α		0,12	0,01	0,05	0,01	0,01	0,06
<u>TGL</u>							
Mittelwert	105,938		107,438	101,125	93,750	136,487	167,337
St. Abweichung ±	13,162		13,355	13,350	12,178	18,732	18,241
Prozentwert			101,308	95,108	88,110	128,399	163,461
α			76,42	30,19	1,55	1,09	0,10
<u>fr. GLY</u>							
Mittelwert	0,552	1,894	2,600	1,585	0,823	0,599	0,623
St. Abweichung ±	0,080	0,346	0,386	0,242	0,101	0,108	0,084
Prozentwert		349,159	518,616	342,190	195,791	144,327	166,527
α		0,35	0,08	0,47	9,03	76,09	63,96
<u>PHOS</u>							
Mittelwert	212,125		206,625	214,000	207,375	203,125	206,375
St. Abweichung ±	12,782		15,995	12,479	13,532	15,631	10,876
Prozentwert			97,227	101,264	97,745	95,235	97,903
α			53,82	74,87	37,07	17,62	36,61
<u>CHOL</u>							
Mittelwert	187,500		196,125	194,000	191,000	186,500	187,125
St. Abweichung ±	11,653		16,241	18,705	14,003	11,891	11,800
Prozentwert			104,210	102,583	101,614	99,541	99,986
α			29,90	51,80	41,84	76,66	91,58

Tabelle II

Mittelwerte, Streuung und prozentuale Abweichung der einzelnen Plasmalipide unter der Gabe von Wein und Fructose. FFS = Freie Fettsäuren, TGL = Triglyceride, Fr. GLY = Freies Glycerin, PHOS = Phosphatide, CHOL = Cholesterin, α = Signifikanzniveau.

	0	15'	30'	60'	2 h	5 h	8 h
<u>FFS</u>							
Mittelwert	0,549	0,396	0,315	0,240	0,205	0,470	0,368
St. Abweichung ±	0,132	0,101	0,085	0,056	0,030	0,081	0,046
Prozentwert		70,957	57,978	48,206	44,960	106,359	78,143
∞		3,52	4,11	4,86	5,74	63,21	17,93
<u>TGL</u>							
Mittelwert	77,740		72,740	61,980	73,340	88,140	101,640
St. Abweichung ±	9,311		10,885	3,332	13,795	15,788	16,728
Prozentwert			92,373	82,636	91,907	111,204	128,270
∞			4,91	9,45	44,73	24,78	4,18
<u>Fr. GLY</u>							
Mittelwert	0,662	0,550	0,520	0,444	0,514	0,628	0,834
St. Abweichung ±	0,099	0,069	0,114	0,134	0,050	0,063	0,070
Prozentwert		83,967	75,555	62,556	82,106	101,733	138,999
∞		6,00	2,41	2,60	11,37	72,35	24,22
<u>PHOS</u>							
Mittelwert	198,000		197,800	195,800	203,600	185,800	201,800
St. Abweichung ±	15,799		13,607	19,658	16,250	18,832	17,162
Prozentwert			100,260	98,633	103,075	93,372	101,910
∞			95,62	85,14	48,12	16,68	55,33
<u>CHOL</u>							
Mittelwert	195,800		210,800	204,400	201,400	204,000	219,200
St. Abweichung ±	19,474		23,982	21,381	19,828	21,218	27,348
Prozentwert			107,048	104,233	103,079	104,195	111,327
∞			14,57	8,36	47,31	37,11	19,55

Tabelle III

Mittelwerte, Streuung und prozentuale Abweichung der einzelnen Plasmalipide unter der Gabe von Fructose. FFS = Freie Fettsäuren, TGL = Triglyceride, Fr. GLY = Freies Glycerin, PHOS = Phosphatide, CHOL = Cholesterin, ∞ = Signifikanzniveau.

	0	15'	30'	60'	2 h	5 h	8 h
<u>FFS</u>							
Mittelwert	0,362	0,375	0,372	0,415	0,485	0,558	0,791
St. Abweichung $\pm$	0,067	0,066	0,073	0,063	0,069	0,048	0,070
Prozentwert		103,918	101,490	117,054	137,597	165,555	248,240
α		38,09	70,15	7,86	0,27	0,81	0,68
<u>TGL</u>							
Mittelwert	113,900		109,780	113,700	119,700	131,900	141,140
St. Abweichung $\pm$	22,835		18,972	19,266	19,025	23,096	16,899
Prozentwert			99,431	102,756	109,809	117,657	134,205
α			57,38	97,63	58,62	13,65	3,96
<u>Fr. GLY</u>							
Mittelwert	0,274	0,375	0,286	0,440	0,504	0,466	0,526
St. Abweichung $\pm$	0,072	0,045	0,024	0,089	0,077	0,049	0,041
Prozentwert		103,846	127,959	182,028	211,670	209,554	283,553
α		88,90	85,26	0,83	2,42	0,61	2,28
<u>PHOS</u>							
Mittelwert	248,400		251,400	250,600	255,600	254,400	260,600
St. Abweichung $\pm$	26,327		26,905	32,267	26,296	26,445	27,591
Prozentwert			101,310	99,807	103,149	102,758	105,357
α			42,64	76,37	16,08	43,10	25,63
<u>CHOL</u>							
Mittelwert	226,400		222,400	219,000	212,600	228,200	231,600
St. Abweichung $\pm$	23,960		20,702	14,890	17,101	14,603	13,314
Prozentwert			98,825	98,356	95,480	102,769	104,586
α			49,76	55,58	40,95	90,79	73,17

Tabelle IV

Mittelwerte, Streuung und prozentuale Abweichung der einzelnen Plasmalipide bei nüchternen Kontrollpersonen. FFS = Freie Fettsäuren, TGL = Triglyceride, Fr. GLY = Freies Glycerin, PHOS = Phosphatide, CHOL = Cholesterin, α = Signifikanzniveau.

Tabelle V

ALKOHOLKONZENTRATION IM PLASMA (°/100)

Wein-Versuch:

	I.S.	I.K.	H.Ä.	K.M.	H.P.	M.T.	O.S.	G.T.	Mittelwert
30 '	0,51	0,76	0,65	0,84	0,32	0,42	0,70	0,52	0,59
60 '	0,58	0,81	0,59	0,75	0,64	0,60	0,73	0,60	0,66
2 h	0,59	0,67	0,56	0,60	0,71	0,56	0,80	0,65	0,64
5 h	0,32	0,67	0,59	0,56	0,60	0,50	0,70	0,63	0,57
8 h	0,27	0,75	0,70	0,62	0,58	0,53	0,71	0,71	0,61

Wein-Fructose-Versuch:

	H.P.	M.T.	N.U.	D.L.	K.O.	W.K.	H.F.	F.T.	Mittelwert
30 '	0,26	0,20	0,55	0,43	0,44	0,68	0,32	0,78	0,46
60 '	0,28	0,29	0,46	0,32	0,37	0,59	0,50	0,94	0,47
2 h	0,28	0,36	0,53	0,46	0,52	0,73	0,48	0,56	0,49
5 h	0,29	0,41	0,33	0,50	0,23	0,43	0,39	0,62	0,44
8 h	0,26	0,22	0,31	0,33	0,12	0,56	0,32	0,51	0,34

VI DISKUSSION

Die in der Leber verlaufende Alkoholoxydation mittels Alkohol- und Acetaldehyddehydrogenase über Acetaldehyd zu Acetat, das zum größten Teil im Blut abtransportiert wird, zum anderen den Hauptlieferanten des zur weiteren Syntheseleistung benötigten Acetyl-CoA darstellt, ist von vielen Autoren beschrieben und bestätigt worden (20, 34, 64).

Die für die Alkoholoxydation benötigte Alkoholdehydrogenase liegt in der Leber gegenüber der Acetaldehyddehydrogenase in eindeutig geringerer Aktivität vor, so daß die Konzentration des ersteren Enzyms die Rate der Alkoholverbrennung begrenzt (11). Der eigentlich einschränkende Faktor des genannten Reaktionsablaufes wird im wasserstoffübertragenden Coenzym NAD angenommen, beziehungsweise mit dessen Möglichkeit, durch verschiedenste Stoffwechselreaktionen vom reduzierten in den oxydierten Zustand übergeführt zu werden (7, 21, 33, 49).

Im weiteren Verlauf kommt es zur Verschiebung im Redoxsystem Dihydroxyacetonphosphat --- L - alpha - Glycerophosphat (16, 39). Diese Substanz, Hauptakzeptor für die Freien-Fettsäuren (48, 50, 58) bewirkt unter verstärkter Triglyceridsynthese (15, 17, 29, 33, 48, 65) eine initiale Senkung der Freien-Fettsäure im Serum (30). Unberücksichtigt bleibt die hier im weiteren Verlauf einsetzende, später zu besprechende, periphere Lipolyse.

Zum Verständnis der Fructosewirkung auf den Alkoholstoffwechsel sei kurz auf den Fructoseabbau hingewiesen: Es wird angenommen, daß Fructose in erster Linie über Fructose-1-Phosphat zu Dihydroxyacetonphosphat und D-Glycerinaldehyd durch Spaltung mittels Fructose-1-Phosphat-Aldolase abgebaut wird (10). Der weitere Stoff-

wechselweg kann einerseits über Reduktion des Glycerinaldehyds zu Glycerin unter Umwandlung von $\text{NADH} + \text{H}$ in NAD erfolgen, es kann der D-Glycerinaldehyd mittels Glycerinaldehyd-Kinase zu D-Glycerinaldehyd-3-Phosphat und auch über Oxydation des D-Glycerinaldehyds zu Glycerinsäure erfolgen, wobei dieser letzte Stoffwechselweg für die Beeinflussung des Fructosestoffwechsels durch Alkohol von Bedeutung ist (40). Das andere anfallende C_3 -Bruchstück-Dihydroxyacetonphosphat erlangt durch Umwandlung in D-Glycerinaldehyd-3-P, mit dem es in einem biochemischen Gleichgewicht steht, Anschluß an den Emden-Meyerhof-Abbau, kann aber auch über L-alpha-Glycerinphosphat in die Fettsynthese geschleust werden.

Der, wie festgestellt wurde, für die Alkoholoxydation limitierende Faktor - die NAD -Konzentration - nimmt bei der Betrachtung des Fructosestoffwechsels allein und insbesondere auch in Verbindung mit Alkoholgabe (hier fructosearmer Wein) eine Schlüsselstellung ein.

Baron (4) konnte in Tierversuchen zeigen, daß bei intra-peritonealer Fructosezufuhr das Konzentrationsverhältnis zwischen $\text{NADH} + \text{H}$ und NAD in der Leber von anfänglich 1 : 2 nach Ablauf von 90 Minuten zu 1 : 6 hin verschoben ist bei gleichzeitig gesteigerter Stoffwechselaktivität des Abbauweges über Dihydroxyacetonphosphat -- L-alpha-Glycerophosphat (Anstieg jeweils auf den doppelten Wert). Die durchgeführten Untersuchungen (siehe graphische Darstellungen) widersprechen den Messergebnissen von Baron (4) nicht. Es konnte kein Anstieg der freien Glycerinkonzentration im Serum ermittelt werden, d.h. daß beim alleinigen Fructoseabbau nach Bildung von D-Glycerinaldehyd, dem Stoffwechselweg über Glycerin zu L-alpha-Glycerophosphat keine vermehrte Bedeutung zukommt.

Betrachten wir nun die Fructosewirkung auf die Alkoholoxydation, so müssen wir neben einer Verschiebung in den

Redoxsystemen Lactat-Pyruvat (33, 36, 47) und L-alpha-Glycerophosphat --- Dihydroxyacetonphosphat (6, 15, 64) auch mit einer Beeinflussung des NADH+H verbrauchenden Stoffwechselschrittes D-Glycerinaldehyd --- Glycerin (27) rechnen. Signifikanz zeigt die - in der Versuchsanordnung Wein plus Fructose - um das 5-fach erhöhte Konzentration des freien Glycerins im Serum nach 30 Minuten gegenüber dem Ausgangswert. Das Zusammenspiel zweier - hier betrachteter - Stoffwechselabläufe gibt die Erklärung für den eindeutigen Anstieg des freien Glycerins: Auf der einen Seite die vermehrte Bereitstellung von durch NADH+H umwandlungsfähigem Glycerinaldehyd, auf der anderen Seite die durch die Alkoholoxydation bedingte forcierte Reduktion von NAD zu NADH+H.

Papenberg (40) konnte durch Messungen von L-alpha-Glycerinphosphat und Dihydroxyacetonphosphat nachweisen, daß innerhalb des Leberstoffwechsels am isolierten Organ nach Alkoholzufuhr in den ersten zwei Stunden die Konzentration des Dihydroxyacetonphosphats abfiel, die des L-alpha-Glycerinphosphats anstieg und der alleinige Fructoseeinfluß auf diesen Stoffwechselschritt einen geringgradigeren Anstieg des Dihydroxyacetonphosphats mit gleichzeitiger Zunahme von L-alpha-Glycerophosphat hervorrief (wobei L-alpha-Glycerophosphat direkt aus Dihydroxyacetonphosphat aber auch über D-Glycerinaldehyd und Glycerin entstehen kann).

Der nicht bekannte jeweilige Anteil an der L-alpha-Glycerinphosphatsynthese durch die beiden genannten Stoffwechselwege wird im Falle der Kombination Alkohol plus Fructose verschoben. Hier zeigen Messungen von Papenberg (40) einen Konzentrationsanstieg des Dihydroxyacetonphosphat mit verhältnismäßig viel stärkerem Anstieg von L-alpha-Glycerophosphat, was von Thieden (56) als eine Stoffwechselschrittsteigerung von D-Glycerinaldehyd über Glycerin zu L-alpha-Glycerophosphat auf Kosten der

NAD-verbrauchenden D-Glycerinsäuresynthese erklärt wird. Das oben beschriebene Verhalten des in dieser Darstellung der Stoffwechselabläufe in zentraler Position befindlichen Freien Glycerins - der hier experimentell nachgewiesene starke initiale Konzentrationsanstieg - stellt das fehlende Glied in der Stoffwechselkette dar, die das aus Fructose hervorgegangene C_3 -Bruchstück durchläuft.

Aus dieser Betrachtung muß weiter gefolgert werden, daß Fructose auf den Alkoholabbau im Sinne einer Beschleunigung wirkt, was durch Alkoholkonzentrationsbestimmungen im Serum der Probanden nachgewiesen werden konnte (siehe Abbildung XI). Es zeigte sich eine kontinuierliche um mindestens 20 % geringere Alkoholkonzentration im Wein-Fructose-Versuch während der gesamten Versuchsdauer (41, 52, 57). Subjektive Empfindungen von einigen Probanden im Sinne eines relativen Wohlfindens im Gegensatz zu den Aussagen anderer Probanden nach reiner Weingabe konnten verzeichnet werden. Merry (35), der ebensolche Beobachtungen beschreibt, bezeichnet diesen Zustand als "more comfortable and clear headed". Anderer Autoren (4, 27) konnten ebenfalls mittels Fructose nachweisen, daß durch Reduktion des gebildeten Glycerinaldehyds vermehrt $NADH+H$ reoxydiert wird.

Baron (4) zeigt, daß sich die Verhältnisse a) $NADH+H : NAD$ und b) Dihydroxyacetonphosphat : L-alpha-Glycerophosphat bei alleiniger intraperitonealer Fructosezufuhr von anfangs a) 1 : 2, b) 1 : 15 90 Minuten später a) 1 : 6, b) 1 : 18 bei kombinierter Gabe von Alkohol plus Fructose von a) 1 : 2, b) 1 : 15 auf a) 1 : 1,5 und b) 1 : 95 verschieben, das heißt, daß bei Berücksichtigung der Erkenntnisse von Papenberg (40) und Thieden (56) und der vorliegenden Messergebnisse die Stoffwechselsteigerung des C_3 -Bruchstücks D-Glycerinaldehyd über Glycerin zu

L-alpha-Glycerophosphat die Erklärung für oben angegebene Zahlenverhältnisse gibt. Die hohe L-alpha-Glycerophosphatkonzentration resultiert demnach sowohl aus einem gesteigerten Umsatz an Dihydroxyacetonphosphat, als auch aus einer vermehrten Umwandlung von Glycerin in L-alpha-Glycerophosphat mittels der in der Leber vorliegenden Glycero-Kinase. Die hohe initiale und im weiteren zeitlichen Verlauf deutlich abfallende Konzentration an Freiem Glycerin, kann unter Berücksichtigung der obigen Darstellung in direkter Beziehung zur Fructoseaufnahme gesehen werden (siehe Fructosedosierung S. 2 und Abb. V). Der ebenfalls signifikante, jedoch nicht in diesem Maße erfolgte Anstieg des freien Glycerins im Serum bei Alkoholfuhr allein muß damit erklärt werden, daß ein relativer Mangel an Fructose eine verminderte Bereitstellung von in Glycerin umwandlungsfähigem D-Glycerinaldehyd bedeutet und eine geringere Glycerin-Konzentration als im Wein-Fructose-Versuch die Folge ist, andererseits durch die vermehrte alkoholoxydationsbedingte $\text{NADH} + \text{H}^+$ -Bildung eine höhere Umwandlungsrate D-Glycerinaldehyd-Glycerin als im Nüchternversuch und auch Fructose-Versuch vorliegt.

Zur Erklärung des Verhaltens der Freien-Fettsäuren und der Triglyceride im Serum bei alleiniger Weingabe (8, 29, 38, 39) sei nochmals die durch die Alkoholoxydation forcierte Triglyceridsynthese mit vermehrtem Anfall von L-alpha-Glycerophosphat erwähnt: Das durch Alkoholoxydation zu $\text{NADH} + \text{H}^+$ vermehrt reduzierte Coenzym NAD ruft eine Verschiebung im Stoffwechselgleichgewicht zwischen Dihydroxyacetonphosphat und L-alpha-Glycerinphosphat zugunsten des letzteren Intermediärproduktes hervor. Im Plasma kreisende Freie-Fettsäuren können jetzt vermehrt durch Reaktion mit L-alpha-Glycerophosphat in die Triglyceridsynthese eingehen. Der initiale Abfall der Freien-Fettsäuren ist die Folge. Zeitlich entspricht

diesem Reaktionsablauf ein Neutralfettanstieg im Serum. Initial verzögert beginnt eine Lipolyse im peripheren Fettgewebe einzusetzen (Literatur bei 2, 3, 30, 43, 44, 54, 55, 59, 63). Sie beschreiben hier eine Adrenalin-beziehungsweise Noradrenalin-induzierte Umwandlung $ATP \rightarrow cycl. 3'-5'-AMP$, welches die hormonsensitive Triglyceridlipase vom inaktiven in den aktiven Zustand versetzt und damit eine Depot-Fett-Lipolyse hervorruft, die in vorliegenden Messungen nach 5 Stunden und signifikant nach 8 Stunden zu einem erheblichen Anstieg der Freien-Fettsäuren im Serum führt. Das hierbei im peripheren Fettgewebe freigesetzte, dort mangels Glycerokinase nicht rückveresterbare freie Glycerin (62), zeigt sich im Serum neben dem freien Glycerin anderer Herkunft nichtsignifikant ebenfalls vermehrt, wobei zu berücksichtigen ist, daß freies Glycerin auch in der Leber reverestert und in der Niere direkt ausgeschieden wird.

Die Fructosewirkung, ohne zusätzliche Alkoholfuhr, ist durch einen initial und länger als im reinen Alkoholversuch anhaltenden Abfall der Freien-Fettsäuren im Serum (24, 53) und einem nach einer Stunde beginnenden, nichtsignifikanten Anstieg der Triglyceride gekennzeichnet. Gordon (25) und Eggstein (14) beschreiben einen entsprechenden Verlauf nach Glucoseaufnahme. Der Glucosetransport durch die Membran der Depot-Fettzelle ist insulinabhängig und stellt den langsameren und mithin begrenzenden Schritt des Glucoseumsatzes in der Zelle dar. Glucose steht damit in Form des Abbauproduktes L-alpha-Glycerophosphat zur Rückveresterung der "lipolytischen" Freien-Fettsäuren zur Verfügung (31, 46, 54, 55). Daß Fructose bei der Reveresterung der Freien-Fettsäuren im peripheren Fettgewebe die Aufgabe der Glucose übernehmen kann, wird von mehreren Autoren nicht bezweifelt (31, 32, 51).

Zur Interpretation der vorliegenden Ergebnisse im Wein-Fructose-Versuch kann bezüglich des Verhaltens von Freien-Fettsäuren und Triglyceriden folgendes gesagt werden: Die Freie-Fettsäurekonzentration im Serum liegt auch nach dem initialen Abfall innerhalb der ersten zwei Stunden bis zum Versuchsende deutlich niedriger als im Versuch mit Wein allein. Würde die Ursache dafür in einem vermehrten Abschöpfen der Freien-Fettsäuren durch die Leber liegen, müßte ein dem Weinversuch vergleichbarer oder demgegenüber verstärkter Triglyceridspiegelanstieg die Folge sein. Eine Plasma-Triglyceridzunahme wird jedoch bis zum Versuchsende in deutlich geringerem Maße vorgefunden. Daraus kann gefolgert werden, daß die Brutto-Lipolyse in der Peripherie durch die Stoffwechselwirkung von Alkohol (Wein) plus Fructose vermindert ist gegenüber der lipolytischen Wirkung des Alkohols allein. Möglicherweise stehen im peripheren Fettgewebe Fructose und damit sein Abbauprodukt L-alpha-Glycerophosphat in so hoher Konzentration zur Verfügung, daß lipolysierte Fettsäuren direkt reverestert werden und nicht zur Ausschwemmung gelangen. Inwieweit hier eine Insulinabhängigkeit von Seiten der Fructose besteht, ist bisher nicht geklärt (26, 28, 31).

Der Anstieg der Freien-Fettsäuren nach 5 und 8 Stunden (absolut liegen die Meßwerte weit unter dem Ausgangswert), geht parallel mit dem Anstieg der Triglyceridkonzentration während dieses Zeitraums und ist auf die geringere Blutfructosekonzentration und damit Fructosewirkung sowohl peripher, das heißt im Dienste der Reveresterung, als auch bezüglich des Umsatzes an NADH+H im Glycerinaldehyd --- Glycerinsystem und die damit verbundene Beeinflussung des Alkoholstoffwechsels zurückzuführen.

Die Konzentrationsverminderung des freien Glycerins im Serum (Abb. V) kann die oben genannte Darstellung bekräftigen.

Da die Phosphatide, auf den hier besprochenen Stoffwechselbereich bezogen, denselben Syntheseweg wie die Triglyceride durchlaufen, ist der signifikante, wenn auch gegenüber den Triglyceriden geringere Anstieg im Wein-Versuch erklärt (37). Auch bei kombinierter Wein-plus-Fructose-Gabe und auch Fructose allein ist die Tendenz des Phosphatid- gegenüber dem Triglycerid-Verlauf vergleichbar. Die Werte sind doch, wenn auch nicht signifikant, eindeutig erniedrigt.

VII ZUSAMMENFASSUNG

1. An insgesamt 16 gesunden 20 - 35-jährigen Personen wurden nach initialer und nachfolgend stündlicher Verabreichung von Wein beziehungsweise Wein und Fructose Plasmalipidbestimmungen vorgenommen. Im Einzelnen wurden die Konzentrationen an Triglyceriden, freiem Glycerin, freien Fettsäuren, Phosphatiden und Cholesterin gemessen. Nüchternkontrollwerte und Kontrollwerte unter Fructosebelastung allein wurden mittels zwei weiterer Probanden-Gruppen von jeweils 5 Personen ermittelt.
2. Sowohl unter reiner Weinzufuhr als auch unter zusätzlicher Fructosegabe konnte ein initialer Abfall der Freien-Fettsäuren gemessen werden. Im weiteren Verlauf zeigten sich jedoch unter dem Einfluß der Fructose gegenüber dem reinen Weinversuch kontinuierlich erniedrigte Freie-Fettsäure-Werte.
Die im Plasma gemessenen Triglyceride zeigten in beiden Fällen einen nach der zweiten Stunde beginnenden Anstieg, der jedoch bei alleiniger Weinwirkung deutlich stärker war als unter zusätzlicher Fructosezufuhr.
Ein steiler initialer Anstieg des Freien Glycerins bei Weinaufnahme allein wurde bei kombinierter Wein-plus Fructosegabe noch erheblich übertroffen.
3. Die Plasmaalkoholkonzentrationen lagen während der gesamten Versuchsdauer bei kombinierter Wein-Fructose-Verabreichung deutlich tiefer, als bei Wein-Gabe allein.
4. Es wird versucht, die Plasmalipidveränderungen und den unterschiedlich schnellen Alkoholabbau unter Berücksichtigung des Fructosestoffwechsels - mittels des in Schlüsselposition befindlichen Wasserstoff-übertragenden Coenzyms NAD^+ - zu erklären.

Durch Messungen des Freien Glycerins unter verschiedenen Versuchsbedingungen kann das fehlende Glied in der Stoffwechselkette eines aus Fructose hervorgegangenen C_3 -Bruchstücks dargestellt und die Wahrscheinlichkeit für die vermehrte Beteiligung dieses Stoffwechselweges (D-Fructose-1-Phosphat --- D-Glycerinaldehyd --- Glycerin --- L-alpha-Glycerophosphat) bekräftigt werden.

VIII LITERATURNACHWEIS

1. Allen, R.J.L., The estimation of phosphorus,
Biochem. J. 34, 858 (1940)
2. Ammon, H.P.T., Die Abhängigkeit der Änderungen
C.J.Estler, des Lipidgehaltes von Blut und Leber
von der Alkoholkonzentration.
Arzneimittelforschung - 17, 66 - 69
(1967)
3. Ammon, H.P.T., Zeitlicher Zusammenhang zwischen
C.J. Estler, Blutalkoholspiegel und Änderungen
W. Zeller, des Lipidgehaltes in Blut und Leber,
R. Pfeiffer, Med. Pharmacol. exp. 14, 585 - 592
 (1966)
4. Baron, P., Comparative study of metabolic
 changes in rat liver after admi-
 nistration of ethanol and other
 compounds,
Enzym. Biol.Clin. (Basel) 9, 370-383
 (1968)
5. Bartlett, G.R. Phosphorus essay in column chromato-
 graphy,
J. Biol.Chem. 234, 466 (1959)
6. Bode, C., Zur Pathogenese der durch Alkohol
Goebell, H. induzierten Fetteinlagerung in
 die Leber,
Klin.Wschr. 49, 1201 - 1209 (1971)
7. Bonnicksen, R., 4. Colloquium der Gesellschaft für
 Physiologische Chemie, Berlin,
 Springer Verlag, S. 151 (1953)
8. Bouchier, J.A.D., The effect of infusion of ethanol on
and Dawson, A.M. the plasma free fatty acids in man.
 Clin.Sc. 26, 47 (1964)
9. Bücher, Th., u. Klin. Wschr. 29, 615 (1951)
Redetzki H.,

10. Burch, H.B., Effect of fructose, DoAP, glycerol and glucose on metabolism and related compounds in liver and kidney, J. Biol. Chem. 245, 2092-2102
11. Büttner, H., Aldehyd- und Alkoholdehydrogenase-Aktivität in Leber und Niere der Ratte. Biochem.Ztschr. 341, 300 (1965)
12. Duncombe, W.G., The colorimetric microdetermination of nonesterified fatty acids in plasma, Clin.Chem.Acta. 9, 122 (1964)
13. Eggstein, M., Klin.Wschr. 44, 262 (1966)
 Kreutz, F.H.,
14. Eggstein, M., Carbohydrates and lipid metabolism, in: Pathophysiolog. und Klin. Aspekte des Fettstoffwechsels. Herausgeb. Schettler, G. u. Sanwld, Thieme-Verlag, Stuttgart 1966
15. Estler, C.J., Experimental studies on the effect of alcohol on carbohydrate and fat metabolism in the liver, Arzneimittelforschung 19, 796) (May 1969)
16. Estler, C.J., The influence of pyrazole and Kö 592 of ethanol induced changes in carbohydrate metabolism of the liver, Internationales Symposion 2. - 4.Okt. 1970 Freiburg i.Br., S. 55
17. Feigl, J., Neue Untersuchungen zur Chemie des Blutes bei akuter Alkoholintoxikation und bei chronischem Alkoholismus mit besonderer Berücksichtigung der Fette und Lipide. Chemische Untersuchungen zur Kenntnis der Entwicklung und des Aufbaus von Lipämien V, Biochem. Zeitschr. 92, 282 (1918)
18. Feinmann, L. and Effect of ethanol on plasma glycerol Lieber, C.S., in man. Am.J.Clin. Nutrition 20, 400 (1967)

28. Hug, G. and Schubert, W.K., Serum insulin in type I glycogenosis. Effect of galactose or fructose administration, Diabetes 16, 791 (1967)
29. Jones, D.P., Losowsky, M.S., Davidson, C.S., Effects of ethanol on plasma lipids in man, J.Lab.Clin.Med. 62, 675 (1963)
30. Kaffarnik, H. u. Schneider, J. Zur kurzfristigen Wirkung des Äthylalkohols auf die Serumlipide gesunder fastender Versuchspersonen, Z.ges.exp.Med. 152, 187 - 200 (1970)
31. Kaufmann, N.A., Studies in carbohydrate induced hypertriglyceridemia. Aspects of fructose metabolism. Isr.Med.Sci. 6, 80 - 85 Jan./Feb. 1970
32. Kuhfahl, E., The effects of fructose on the metabolism of free fatty acids in the liver and adipose tissue, Acta. Biol.Med.German 17, 671-682
33. Lieber, C.S., Metabolic effects produced by alcohol in the liver and other tissues, Advances Intern. Med. 14, 151-199 (1968)
34. Lundquist, F., Tygstrup, N., Winkler, K., Mellemgard, K. u. Munk-Peterson, S., Ethanol metabolism and production of free acetate in the human liver, J.Clin.Invest. 41, 955 (1962)
35. Merry, J., Effects on performances of reducing blood-alcohol with oral fructose, Lancet 2, 1328-1330 (Dec. 67)
36. Mendeloff, A.I. Effects of intravenous infusion of ethanol upon estimated hepatic blood flow in man, J.Clin.Invest. 33, 1298 (1954)
37. Mühlfellner, G.u.O., Kaffarnik, H. Die Wirkung des Äthylalkohols auf die Plasmalipide isocalorisch ernährter Versuchspersonen, Z.ges.exp.Med. 154, 22-35 (1971)

38. Nestel, P.J. and Hirsch, E.Z. Mechanism of alcohol induced hypertriglyceridemia, J.Lab. and Clin.Med. 66, 357 (1965)
39. Nikkilä, E.A., Ojala, K., Role of hepatic L-alpha-Glycerophosphate and tryglyceride synthesis in production of fatty liver by ethanol, Proc.Soc.Exp.Biol., N.Y. 113, 814 (1963)
40. Papenberg, J. Metabolism of ethanol and fructose in the perfused rat liver, Enzym.Clin. (Basel), 11, 237-250 (1970)
41. Pletscher, V.A., Bernstein, A. and Staub, H. Zur Beeinflussung der Umsatzgeschwindigkeit des Alkohols: I. Die Beeinflussung des oxydativen Alkoholabbaus durch Fructose, Helvet.physiol.et physiol acta. 10, 74 (1952)
42. Pletscher, V.A., Die Fructose: Biologie und Wirkung auf den Äthylstoffwechsel, Helvet.med.Acta 20, 100-156 (1953)
43. Rizack, M.A., Activation of an epinephrine-sensitive lipolytic activity from adipose tissue by adenosine 3'5'-phosphate, J.Biol.Chem. 239, 392 (1964)
44. Rizack, M.A., An epinephrine- sensitive lipolytic activity in adipose tissue, J.Biol.Chem. 236, 657 (1961)
45. Sacks, L., Statistische Auswertungsmethoden, Springer Verlag Berlin 1969, S. 309 - 311
46. Scheig, R.L., Ethanol and lipid metabolism - Internationales Symposion in Freiburg i.Br. "Alkohol und Leber" 2.-4. Okt. 1970 S. 85
47. Seligson, D., Waldstein, S.S., Gige, B., Mekonvey, W.H. Some metabolic effects of ethanol in humans, Clin.Res. 1, 86 (1953)

48. Shapiro, B.
Statter, M.,
Rose, G., Pathways of triglyceride formation
in adipose tissue,
Biochem.Biophys.Acta 44, 373 (1960)
49. Smith, M.E.,
Newman, H.W., The rate of ethanol metabolism in
fed and fasting animals,
J.Biol.Chem. 234, 1544 (1959)
50. Stein, Y.,
Shapiro, B. Glyceride synthesis by microsome
fractions of rat liver,
Biochem.Biophys.Acta 30, 271 (1958)
51. Steinberg, D.,
Vaughan, M., Release of free fatty acids from
adipose tissue in vitro in relation
to rates of triglyceride sythesis and
degradation, in:
Renold, A.E. and Cahill, G.F.Jr.
(Section eds.) "Handbook of Physiology",
Sect. 5: Adipose tissue. Washington,
D.C.
American Physiological Society, 1965,
p. 335
52. Stuhlfauth, K.,
Engelhardt-Goelkel, A. Untersuchungen über den enzymatischen
Alkoholabbau bei Menschen unter be-
sonderer Berücksichtigung des Inter-
mediärstoffwechsels,
Klin.Wschr. 33, 888-894 (1955)
53. Swan, D.C.,
Davidson, P.,
Albrink, M.J., Effect of simple and complex
carbohydrates on plasma non - esterified
fatty acids, plasma sugar, plasma
insulin during oral carbohydrate
tolerance test,
Lancet i, 60 (1966)
54. Schulze, B.,
H. Kaffarnik, Biochemische Grundlagen der gestörten
Wechselbeziehungen zwischen Kohle-
hydrat- und Fettstoffwechsel bei
Diabetes mellitus,
Klin.Wschr. 48, 1147-1157 (1970)
55. Tarnowski, W., Die Pathogenese der diabetischen Fett-
stoffwechselstörung,
Med.Welt. 37, 1952-1958 (1966)
56. Thieden, H.J.D.,
Lundquist, F., The influence of fructose and its
metabolites on ethanol metabolism in
vitro.
Biochem.J. 102, 177-180 (1967)

57. Tygstrup, N.,
Winkler, K.,
Lundquist, F. The mechanism of the fructose
effect on the ethanol metabolism
of the human liver,
J.Clin.Invest. 44, 817-830 (1965)
58. Tzur, R.,
Tal, E.,
Shapiro, B. L-alpha-glycerophosphate as regu-
latory factor in fatty acid
esterification,
Biochem.Biophys. Acta 84, 18 (1964)
59. Vaughan, M.,
Berger, J.E.,
Steinberg, D., Hormone - sensitive lipase
and monoglyceride - lipase activities
in adipose tissue,
J.Biol.Chem. 139, 401 (1964)
60. Watson, D., A simple method for the determina-
tion of serumcholesterol,
Clin.Chem. Acta 5, 637 (1960)
61. Weber, E., Grundriss der biologischen Statistik,
5. Auflage VEB Gustav Fischer Verlag,
Jena 1964, S. 136
62. Wieland, O.,
Suyter, M., Glycerokinase: Isolierung und Eigen-
schaften,
Biochem.Z. 329, 320 (1957)
63. Westermann, E., aus: Pathogenese des Diabetes Melli-
tus. Die endokrine Regulation des
Fettstoffwechsels, 12. Symposium der
Deutschen Gesellschaft für Endokri-
nologie in Wiesbaden am 21.-23.4.1966
S. 154-173
64. Williamson, J.R.,
Scholz, R.,
Browning, E.T.,
Thrumann, R.G.,
Fukami, M.H., Metabolic effects of ethanol in
perfused rat liver,
J.Biol.Chem. 244, 5044 (1969)
65. Zieve, L., Hyperlipemia and hemolytic anemia:
Heretofore unrecognized syndrome
associated with alcoholic fatty
liver and cirrhosis,
Am.Intern.Med. 48, 471 (1958)

LEBENS LAUF

Am 26. April 1944 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Jürgen Tesdorpf und seiner Ehefrau Anneliese in Waldheim/Sachsen geboren. Nach dem Besuch der Volksschule von 1950 bis 1955 in Berndshausen, wechselte ich auf das Gymnasium nach Homberg/Kassel über. Dort legte ich im Februar 1965 im naturwissenschaftlichen Zweig die Reifeprüfung ab. Vom April 1965 bis März 1967 leistete ich den Wehrdienst ab. 1966 heiratete ich meine Frau Gudrun geb. Schick und meine Tochter Anke wurde geboren.

In Kiel begann ich zum Sommersemester 1967 das Medizinstudium und legte dort im April 1968 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Zum Sommersemester 1968 wechselte ich nach Frankfurt/M. und zum Wintersemester 1968/69 nach Marburg/L. Hier bestand ich im Sommer 1969 die ärztliche Vorprüfung und im November 1972 die ärztliche Prüfung. Seit Dezember 1972 bin ich als Medizinalassistent in der Medizinischen Poliklinik tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Kiel: Bargmann, Grewe, Juza, Korn, von Kügelgen,
Leonardt, Lochte-Holtgreven, Reese, Seidel,

in Frankfurt: Starck, Wezler, Heinz-Seubert,

in Marburg: Beckmann, Berendes, Bommer, Braasch, Brück, Buchholz, Dittrich, Dölle, Engelhardt, Exner, Friederich, Ganz, Gerdes, Golenhofen, Graul, Hamelmann, Hamm, Hardewig, Hensel, Hess, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Hort, Hupe, Jacob, Kaffarnik, Karlson, Koransky, Korb, Lang, Lehmann-Grube, Linneweh, Lütke, Mann, Martini, Oehme, Öhmig, Petry, Pots, Reim, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Seidel, Siegert, Siess, Strohmeyer, Straub, Wesemann, Willenbockel, Voss.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg/Lahn zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

"Der Einfluß von Äthylalkohol und Fructose auf Plasmalipide und Metabolite des Fettstoffwechsels bei gesunden fastenden Versuchspersonen"

in der Medizinischen Universitätspoliklinik unter Leitung von Herrn Prof. Dr.H. Kaffarnik ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Den Herren Professoren Dr. Voss - ehemals kommissarischer Leiter der Medizinischen Poliklinik - und Dr. Klaus - Direktor der Medizinischen Poliklinik - danke ich für die Möglichkeit zur Durchführung der wissenschaftlichen Arbeit.

Ganz besonders danke ich Herrn Professor Dr. H. Kaffarnik für die Überlassung des Themas sowie die zahlreichen Ratschläge.

Herrn Diplom-Mathematiker P. Zöfel vom Rechenzentrum der Universität danke ich für die statistische Auswertung der Ergebnisse.

